

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
Intensivtherapie, Universität Rostock
(Direktorin Prof. Dr. med. habil. G. F. E. Nöldge-Schomburg)

**Ökonomische Betrachtung des Einsatzes von
kurzwirksamen Lokalanästhetika für die Spinalanästhesie
in der ambulanten Anästhesie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universität Rostock
dem Fachbereich Medizin vorgelegt
von Claus-Henning Bley
aus Groß-Gerau

Frankfurt, im August 2017

Gutachter

1. Gutachter: Prof. Dr. D. Vagts
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Notfallmedizin, Schmerztherapie, Palliativmedizin
Marienhaus Klinikum Hetzelstift
2. Gutachter: Prof. Dr. Ph. Gierer
Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsmedizin Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. T. Koch
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
TU Dresden, Medizinische Fakultät

Datum der Einreichung: 17.01.2017

Datum der Verteidigung: 20.03.2018

Für Philipp Sebastian & Daniela
In Gedenken an Lilo Bley

Inhaltsverzeichnis

I Titel	I
II Deckblatt	II
III Widmung.....	III
IV Abkürzungsverzeichnis	VI
1. Einleitung.....	1
1.1 Die Spinalanästhesie.....	1
1.1.1. <i>Historie</i>	1
1.1.2. <i>Anatomie der Wirbelsäule</i>	3
1.1.3 <i>Technik der Spinalanästhesie</i>	6
1.1.4. <i>Pharmakologische Grundlagen</i>	8
1.1.5. <i>Abgrenzung zu anderen rückenmarksnahen lokalanästhesiologischen Verfahren</i>	11
1.1.6. <i>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)</i>	12
2. Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Promotionsarbeit	14
3. Patientengut, Material und Methoden.....	14
3.1 Modellüberlegung.....	14
3.2. Material und Methoden	14
3.3 Studienansätze	19
3.3.1 <i>Ansatz I</i>	21
3.3.2 <i>Ansatz II</i>	22
3.4. Sensitivitäts-Analyse – ein wirtschaftswissenschaftliches Tool.....	24
3.5. „Items“ der Sensitivitätsanalyse.....	24
3.5.1 <i>Kosten</i>	24
3.5.2 <i>Entlasszeiten</i>	27
3.5.3 <i>Unerwünschte Effekte der Spinalanästhetika (UAWs) und deren Folgekosten</i>	27
4. Berechnungen.....	29
4.1. Sensitivitätsanalyse – Bupivacain vs. Prilocain	29
4.1.1 <i>Bupivacain</i>	29
4.1.2 <i>Prilocain</i>	30
4.2. Sensitivitätsanalyse Bupivacain vs. Chloroprocain.....	32
4.2.1 <i>Chloroprocain</i>	32

5. Diskussion	48
5.1 Anschlagszeit	48
5.2 Wirkungsauhebung; Entlassfähigkeit von Patienten	49
5.3. Anpassbare Wirkdauer	50
5.4 Metabolisierung, Nebenwirkungen	53
5.5. Kosten	58
5.5.1 Die Rolle der Sensitivitätsanalyse	60
5.5.2 Szenarien	62
V Literaturverzeichnis	70
VI Danksagung	Fehler! Textmarke nicht definiert.
VII Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.
VIII Erklärung	Fehler! Textmarke nicht definiert.

α	alpha
Abb.	Abbildung
AG	Aktiengesellschaft
Amp.	Ampulle
AMP	Ampres® = Chlorprocain
AP	Aktionspotenzial
ASA	American Society of Anaesthesiologist
ASU	ambulatory surgical unit
AWR	Aufwachraum
β	beta
BDA	Berufsverband Deutscher Anästhesisten
BDC	Berufsverband Deutscher Chirurgen
bpm	Beats per minute
BUP	Bupivacain
C	Cervikalwirbel
COPD	chronic-obstructive pulmonary disease;
CP	Cloroprocain
CSE	combined spinal-epidural-anaesthesia
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DRG	diagnosis-related groups
EMLA	eutectic mixture of local anesthetics
Fa.	Firma
Fe	Eisen
EKG	Elektrokardiogramm
G	Gauge
Gr.	Größe
g	Gramm
i.H.v.	in Höhe von
i.v.	intravenös
Jhd.	Jahrhundert
KHK	koronare Herzerkrankung
L	Lumbalwirbel

I	Liter
LA	Lokalanästhetikum
Lat.	lateinisch
Lig.	Ligament
MetHb	Methämoglobin
mmHg	Milimeter Quecksilbersäule
mg	Milligramm
min	Minuten
ml	Milliliter
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OP	Operation
PACU	post-anaesthesia care unit
PDA	Periduralanästhesie
p.o.	per os
PONV	postoperative nausea & vomiting
POUR	postoperative urinary retention
PRI	Prilocain
RM	Rückenmark
S	Sakralwirbel
Std.	Stunde
SpA	Spinalanästhesie
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
Tab.	Tabelle
Tabl.	Tablette
Th	Thorakalwirbel
TNS	transiente neurologische Symptome
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung; Nebenwirkung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Die Spinalanästhesie

1.1.1. Historie

Die Spinalanästhesie ist ein um die Wende des 19. zum 20. Jahrhunderts zuerst vom Chirurgen August Bier und seinem Assistenten August Hildebrandt angewandtes Anästhesieverfahren, welches der Regionalanästhesie zugeordnet wird.

1898 führten Bier und Hildebrandt vorsätzlich gegenseitig Spinalanästhesien mittels 1%iger Cocain-Lösung an sich selbst durch. Den Erfolg des neu ermittelten Verfahrens maßen sie in der Schmerzfreiheit trotz Hammerschlägen gegen das Schienbein und „kräftiges Kneten der Hoden“ (Altmann, 1998). Nach ihren Experimenten feierten die beiden Mediziner ihre neu gewonnene Kenntnis ausgiebig mittels Alkohol. Nachts erwachte Hildebrandt mit starken Kopfschmerzen und musste sich erbrechen. Die beiden Wissenschaftler sprachen diese Folgen zunächst dem übermäßigen Alkoholgenuss zu.

Heutzutage ist diese Komplikation unter dem Namen „Liquorverlustsyndrom“ bekannt und tritt am häufigsten bei Frauen zwischen dem 25. und 40. Lebensjahr auf (Turnbull, 2003; Vandam & Dripps, 1956).

Mit steigendem Lebensalter sinkt die Inzidenz für diese Komplikation der Spinalanästhesie. Als Ursachen werden verringerte Elastizität der Dura Mater und damit geringerer Austritt von Liquor sowie geringere Reaktion der intrakraniellen Gefäße auf stattgehabten Liquorverlust diskutiert. Ein verkleinerter Epiduralraum, dessen Füllung mit Liquor die Punktionsstelle tamponiert und damit keinen weiteren Liquorverlust ermöglicht kommt ebenfalls in Betracht. (Rasmussen, 1989).

Bier und Hildebrandt modifizierten ihre Methoden in den folgenden Jahren jeweils und erprobten die neu entdeckte Spinalanästhesie neben den beschriebenen Selbstversuchen auch mit gutem Erfolg bei Patienten im Rahmen von Operationen.

Seither ist die Spinalanästhesie ein regionalanästhesiologisches Verfahren, das aus der operativen Medizin nicht mehr wegzudenken ist.

Die Spinalanästhesie wird sowohl im stationären wie im ambulanten operativen Umfeld regelmäßig genutzt. Allerdings stehen insbesondere in der ambulanten Anästhesie die Fragen nach der Einsetzbarkeit der Spinalanästhesie an sich, verschiedener Substanzen im Bezug auf Pharmakodynamik und –kinetik, von Nebenwirkungen und Sicherheit sowie damit verbunden auch der Wirtschaftlichkeit der Technik und verschiedener zur Verfügung stehenden Substanzen immer wieder in der Diskussion.

Diese Arbeit befasst sich mit der Frage, ob die Verwendung von in jüngerer Vergangenheit weiterentwickelten (Chloroprocain), bzw. wiederentdeckten (Prilocain) Lokalanästhetika (LA) unter ökonomischen Aspekten in der ambulanten Anästhesie einen Vorteil gegenüber dem Einsatz von etablierten Medikamenten (Bupivacain) darstellen kann.

Betrachtet werden sollen dabei vor allem die Kosten zur Durchführung ambulanter Spinalanästhetika.

Von ökonomischem Interesse sind hier vor allem:

- Medikamentenkosten
- Kosten zur Vorhaltung von anästhesiologischem Equipment
- Personalkosten
- Entlasszeiten von Patienten aus dem ambulanten Aufwachraum
- Fallzahlenvergleiche bei Verwendung verschiedener LA

1.1.2. Anatomie der Wirbelsäule

Die Wirbelsäule ist der anatomische Mittelpunkt der Spinalanästhesie.

Sie wird in insgesamt fünf Abschnitte unterteilt:

- Halswirbelsäule mit 7 Halswirbeln (C1-C7),
- Brustwirbelsäule mit 12 Brustwirbeln (Th1-Th12),
- Lendenwirbelsäule mit 5 Lendenwirbeln (L1-L5),
- Kreuzbein mit zumeist 5 verschmolzenen Kreuzbeinwirbeln
- Steißbein mit 3-5 verkümmerten Steißbeinwirbeln

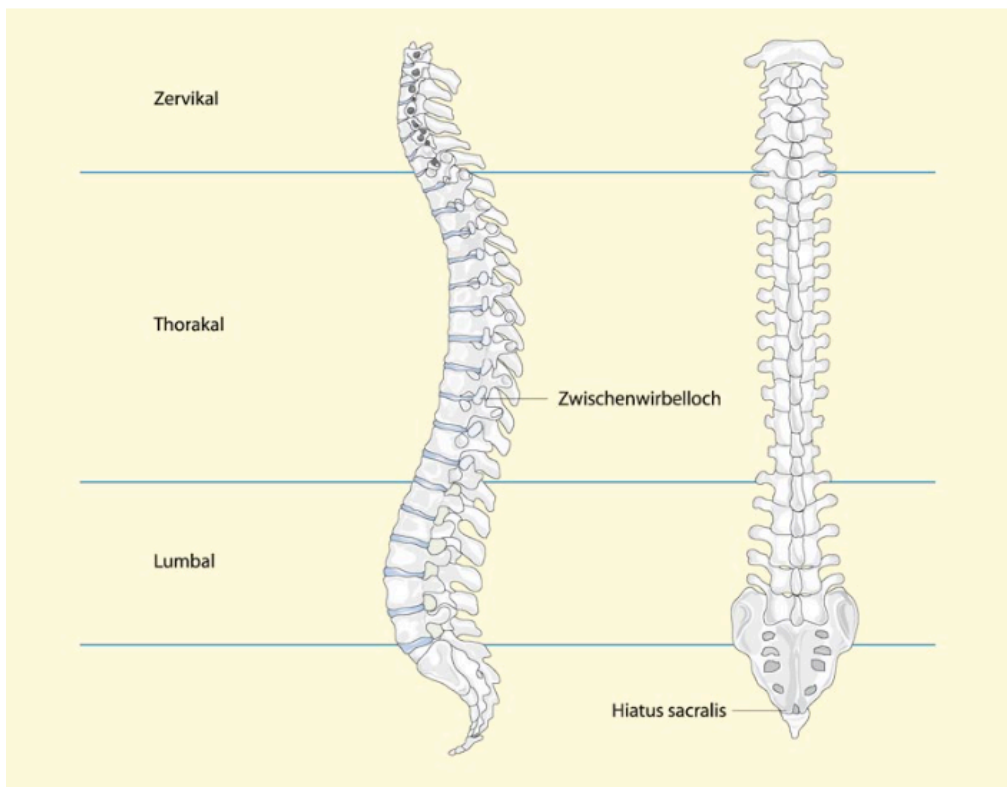


Abb.1 (aus Larsen, Anästhesie & Intensivmedizin (S.199) Wirbelsäule; 2016 Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH)

Neben der offensichtlichen Aufgabe als Stützgerüst des Menschen kommt der Wirbelsäule außerdem die Eigenschaft der Federung zu. Diese Aufgabe erfüllen die jeweils zwischen den einzelnen Wirbelkörpern gelegenen Zwischenwirbelscheiben (Disci intervertebrales). Während der gallertartige Kern (Nucleus pulposus) als eine Art Polster die beschriebene federnde Eigenschaft besitzt, zeichnet sich der faserartige Ring (Anulus fibrosus) für die Stabilität und äußere Begrenzung der Zwischenwirbelscheibe verantwortlich.

Durch die charakteristische Form der einzelnen Wirbelkörper, die mit der Gesamtheit ihrer einzelnen Wirbellöcher den Wirbelkanal (Canalis vertebralis) bilden, erklärt sich der Schutz des in ihm gelegenen Rückenmarks (Medulla spinalis) eine weitere Eigenschaft der Wirbelsäule.

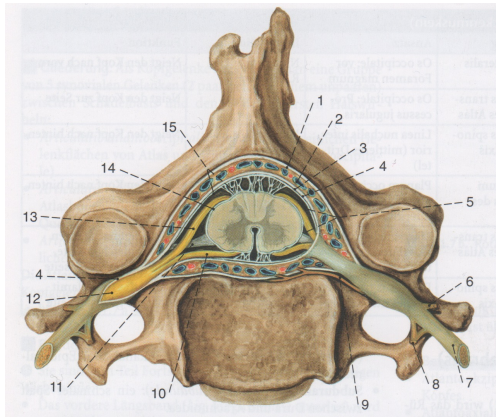


Abb.2 (aus Lippert, Lehrbuch Anatomie [S.134] Lage des Rückenmarks im Wirbelkanal; 2003 Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH)

Das so knöchern geschützte Rückenmark verläuft von seinem Austritt aus dem Schädel (Foramen magnum) bis zum distalen Durchtritt durch das Kreuzbein (Hiatus sacralis).

Allerdings endet das Rückenmark beim kaukasischen Erwachsenen überwiegend in der Mitte des Wirbelkörpers L1; ethnizitätsbedingt liegt der Häufigkeitsgipfel bei Afrikanern etwa eine halbe Wirbelbreite tiefer (L2) (Louis, 1985).

Topographie der Rückenmarkendung

Erwachsene	Diskus T12-L1	Mitte L1	Diskus L1-L2	Mitte L2	Diskus L2-L3
Europäer	16%	44%	20%	16%	4%
Afrikaner	8%	8%	52%	24%	8%
Gesamt	12%	26%	36%	20%	6%
Kinder		4%	5%	6%	

Tab.1 (aus Louis, 1985)

Bei Kindern kann der Conus medullaris sogar noch tiefer enden (L3/L4).

Geschuldet ist dieser Umstand einem schnelleren Knochenwachstum im Vergleich zur Entwicklung des Rückenmarks. Unterhalb von L2/L3 befinden sich nur noch

Spinalnervenzurzeln, die in ihrer Gesamtheit als Cauda equina bezeichnet werden, da sie sich – bildlich gedacht – wie eine Art Pferdeschweif anordnen.

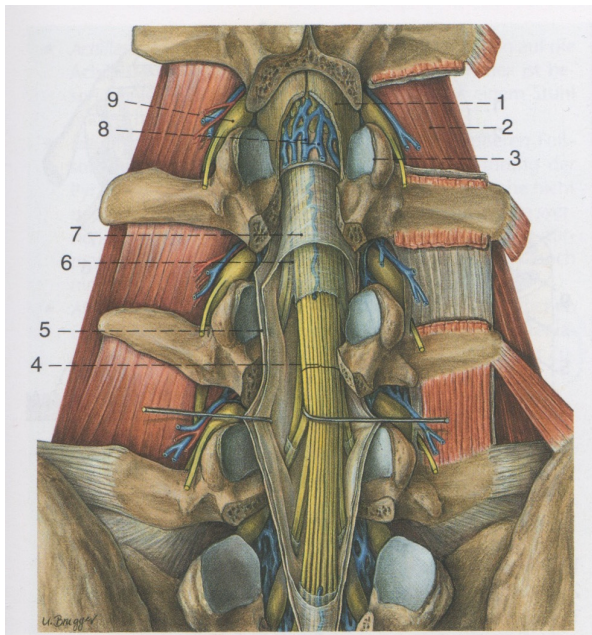


Abb.3 (aus Lippert, Lehrbuch Anatomie [S. 143] Wirbelkanal im Lendenbereich, Bildbeschriftung 4: Cauda equina; 2003 Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH)

Neben den knöchernen Komponenten gehört zur Wirbelsäule auch ein differenzierter Bandapparat.

Den Dornfortsätzen der Wirbelkörper aufgelagert befindet sich das Lig. supraspinale, zwischen den einzelnen Dornfortsätzen befindet sich das Lig. interspinale. Das zwischen zwei benachbarten Querfortsätzen verlaufende Band ist das Lig. intertransversarium. Zwischen den Wirbelbögen spannt sich das Lig. flavum. Der Eigenname von lat. „flavus = gelb“ hat seine Berechtigung durch das makroskopische Erscheinungsbild der scherengitterartig angeordneten elastischen Fasern dieses Bandes. Die Wirbelkörper selbst sind durch ein posteriores und ein anteriores Lig. longitudinale umfasst.

1.1.3 Technik der Spinalanästhesie

Die Lumbalpunktion zur Spinalanästhesie erfolgt immer in den Zwischenwirbelräumen L3/4 bzw. L4/5 oder L2/3. Je nach durchzuführender Operation kann eine weiter nach kranial ausgebreitete motorische (chirurgischerseits) und/oder sensorische (anästhesiologischerseits) Blockade gewünscht sein. Dann gibt es die Möglichkeit, die Ausbreitung der Spinalanästhesie mittels verschiedener Faktoren zu beeinflussen:

- Art des verwendeten Spinalanästhetikums

Nach ihrem spezifischen Gewicht werden Spinalanästhetika wie folgt eingeteilt:

- Isobar, wenn ihr spezifisches Gewicht mit dem des Liquors (ca. 10005 g/l; Koch, 2007) übereinstimmt. Diese Spinalanästhetika verbleiben am ehesten im Bereich um die lumbale Injektionshöhe.
- Hyperbar, wenn sie schwerer sind als das spezifische Liquorgewicht. Diese Medikamente sinken im Subarachnoidalraum nach kaudal, bzw. bei Trendelenburglagerung nach kranial ab.
- Hypobar, wenn sie leichter sind als das spezifische Liquorgewicht (z. B. durch Zusatz von Alkohol). Diese Medikamente steigen im Subarachnoidalraum nach kranial und werden bei sehr speziellen und ggf. komplexen Anästhesiedurchführungen angewandt (Spinalanästhesie für Hüftgelenkersatz bei Fraktur und Lagerung zur Anlage der Spinalanästhesie auf der nicht-frakturierten Hüfte) oder sind Bestandteil von älteren experimentellen Studien.

- Lagerungsmanöver des Patienten

Bedingt durch das spezifische Gewicht des applizierten Spinalanästhetikums und der Interaktion mit dem Liquor kann eine gezielte Lagerung des Patienten zur anästhesiologisch oder chirurgisch gewünschten Ausbreitung der Spinalanästhesie beitragen. Wird ein hyperbares Spinalanästhetikum verwandt und lässt man den Patienten nach Punktion sitzen, sinkt das Spinalanästhetikum ab und man erzielt eine tiefe Spinalanästhesie – den sogenannten Sattelblock – der sich gezielt über die Segmente S1 - S5 erstreckt.

Wird ein hyperbares Lokalanästhetikum verwandt und es besteht die Sorge, bei zu geringer Mengenapplikation nach kranial keine ausreichende Analgesie zu

erzielen, kann der Patient in moderate Trendelenburg-Lagerung (Kopf-Tief-Lagerung) gebracht werden. Auf diese Weise breitet sich das Spinalanästhetikum weiter nach kranial hin aus.

Ist eine einseitige Spinalanästhesie gewünscht, so erfolgt nach Applikation eines hyperbaren Lokalanästhetikums direkt nach Punktion die strenge Lagerung auf die gewünschte Seite (Müssig, 2005).

Bedingt durch die Anatomie der Wirbelsäule breitet sich ein hyperbares Lokalanästhetikum vom Injektionsort (L3/4), der dem höchsten Punkt der Lendenlordose entspricht, gleichmäßig nach kranial und kaudal aus.

Während kaudal rasch das Ende des Spinalkanals erreicht ist, kann sich das Lokalanästhetikum nach Applikation und anschließender Lagerung in normaler Rückenlage nach kranial maximal bis zum tiefsten Punkt der Brustkyphose (Th5/6) ausbreiten, diesen Bereich jedoch in aller Regel nicht überschreiten (Striebel, 2010; S. 447).

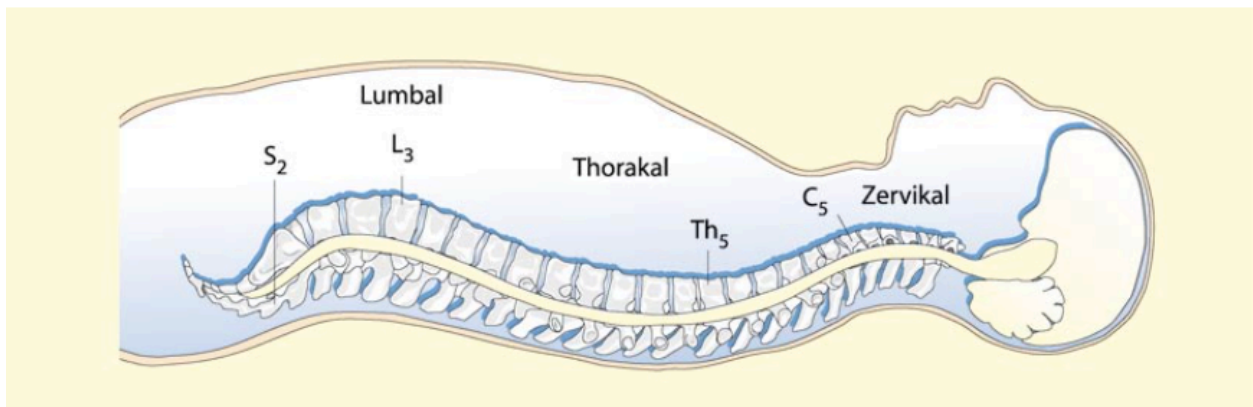


Abb.4 (aus Larsen, Anästhesie & Intensivmedizin [S.200] Krümmungen der Wirbelsäule in Rückenlage; 2016 Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH)

Mit den genannten Faktoren lassen sich also variable Ausbreitungen einer Spinalanästhesie erzielen. Einer eher didaktischen Einteilung folgend lassen sich je nach Ausbreitungshöhe der sensorischen Blockade die Spinalanästhesie in:

- tiefe (sensorische Blockade unterhalb von Th12)
- mittelhohe (Blockade unterhalb Th10) und
- hohe (Blockade bis Th3) differenzieren (Striebel, 2010).

1.1.4. Pharmakologische Grundlagen

Die Erregungsleitung auf neuronaler Ebene geschieht durch Ausbildung von Aktionspotenzialen (AP). Diese AP entstehen durch Ionenbewegung, bzw. -verschiebung. Hieran sind vor allem Natrium- und Kalium-Ionen sowie deren spannungsabhängigen Natrium-/Kaliumkanäle beteiligt.

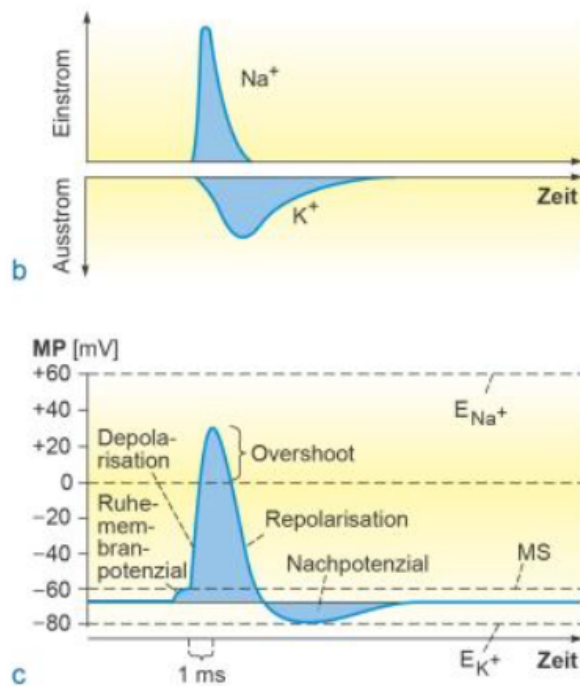


Abb.5 (aus Speckmann, Henscheler, & Köhling, Physiologie [S.23]; 2013 Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH)

b Zeitverlauf des Natriumein-, bzw. Kaliumausstroms

c Aktionspotenzial, das durch die in „b“ dargestellten Netto-Ionenströme entsteht

Lokalanästhetika diffundieren durch die Zellmembranen der Neuronen in das Axoplasma, besetzen den Natriumkanal von innen und blockieren den zur Ausbildung eines AP erforderlichen Natriumeinstrom. Dieser Effekt tritt nicht schlagartig ein; vielmehr wird die Natriumleitung fortschreitend gehemmt, sodass zunächst eine Anzahlverminderung der Depolarisationen erfolgt. Schließlich ist die Hemmung so stark fortgeschritten, dass auch kein Schwellenpotenzial mehr erreicht werden kann und kein weiteres AP mehr ausgebildet wird. Eine Weiterleitung sensorischer und motorischer Informationen zum Gehirn ist somit nicht mehr möglich; man spricht von einer kompletten Leitungsblockade.

Bei den heute in Gebrauch befindlichen LA lassen sich zwei große Gruppen unterscheiden: LA vom Amid-Typ und vom Ester-Typ.

Beiden gemeinsam ist eine lipophile aromatische Ringstruktur und eine hydrophile Aminogruppe; lediglich die zwischen beiden genannten Anteilen befindliche Zwischenkette mit einer Carbonylgruppe ist unterschiedlich. Dennoch resultieren aus ihr die Unterschiede in den Eigenschaften einzelner LA.

Zu den Lokalanästhetika vom Ester-Typ gehören im Wesentlichen:

- Cocain, als ältester dieser Gruppe zugehöriger Stoff
- Procain, welches Ende des 19 Jhd. erstmals synthetisch hergestellt werden konnte und Cocain ablöste
- Tetracain, bzw.
- Benzocain als Anfang des 20. Jhd. entwickelte Nachfolgesubstanzen.

Sowohl Cocain – hergestellt aus Cocaextrakten – welches ein starkes psychisches Abhängigkeitspotenzial hat und daher rasch durch das neu entwickelte – synthetisch hergestellte – Procain abgelöst wurde, als auch die anderen Vertreter der LA vom Ester-Typ haben zum Teil erhebliche Nachteile.

Zum einen durchdringen sie das zu anästhesierende Gewebe schlecht (geringes Penetrationsvermögen), zum anderen sind sie aufgrund hoher Toxizität Grund gehäufte allergische Reaktionen bei ihrer Anwendung (lokale Anästhesie, Leitungsanästhesie, Plexusanästhesie, Spinalanästhesie).

Zwischenzeitlich wurden diese Substanzen aufgrund ihrer erhöhten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) kaum noch therapeutisch eingesetzt.

In der näheren Vergangenheit erlebt jedoch genau eine dieser Substanzen eine Renaissance. So erhielt Chloroprocain Mitte 2012 seine pharmazeutische Zulassung für Spinalanästhesien in Deutschland.

Die LA vom Amid-Typ hingegen sind deutlich stabiler in Lösung, verfügen über ein gutes Penetrationsvermögen, toxische zentralnervöse Nebenwirkungen sind seltener.

Vertreter dieser Gruppe sind:

- Lidocain
- Mepivacain
- Prilocain
- S (-)-Ropivacain
- S (-)-Bupivacain

Die Unterschiede in der Wirkdauer zwischen LA vom Ester- und vom Amidtyp ergeben sich aus der Metabolisierung der unterschiedlichen Substanzen.

Während LA vom Ester-Typ durch die Pseudocholinesterase im Gewebe rasch abgebaut werden können (hierbei entsteht die u.a. für allergische Reaktionen mitverantwortliche Paraaminobenzoesäure, die gleichzeitig Ausgangsstoff für die Synthese vieler LA ist), werden LA vom Amid-Typ zum überwiegenden Teil durch N-Dealkylierung, bzw. Hydrolyse in der Leber metabolisiert. Nur ein geringer Anteil wird nach Ionisation renal eliminiert.

Die Eliminationshalbwertszeit der einzelnen Lokalanästhetika des Amid-Types steigt gemäß der folgenden Reihenfolge:

- Prilocain,
- Lidocain,
- Mepivacain,
- Ropivacain,
- Bupivacain (Kochs & Spies, 2008)

Sowohl LA vom Ester- wie auch vom Amid-Typ haben das Potenzial, Methämoglobin zu bilden und Methämoglobinämien zu verursachen.

Ganz besonders stark kann es bei Priclocain im Rahmen seiner Hydrolyse hierzu kommen. Durch den hierbei entstehenden Metaboliten Para-hydroxy-Toluidin (=O[rtho]-Toluidin) wird das in Hämoglobin befindliche Eisen (Fe^{2+}) oxidiert (Fe^{3+}) und es entsteht Methämoglobin. Methämoglobin ist nicht in der Lage, Sauerstoff zu binden, sodass ab systemischen Methämoglobinkonzentrationen von etwa 10% klinische Symptome einer Hypoxie beobachtet werden können (Dyspnoe, Lippen-/Gesichtszyanose).

Der physiologische Anteil des MetHb an der Hämoglobingesamtheit beträgt beim gesunden Erwachsenen 0,1-0,6%, beim Raucher bis 2,7% (Bahadir, Parlar, & Spiteller, 2000).

Gemäß Fachinformation haben die durch Lokalanästhetika evtl. verursachten Methämoglobinämien keine klinische Relevanz, vereinzelt finden sich in der Literatur allerdings zum Teil schwere Zwischenfälle (Bender & Neuhaus, 2011; Heber, 1995)

Die Herstellerempfehlung für Prilocain ist eine Dosierung von maximal 8,5 mg/kg KG; dies entspricht einer Maximaldosis von 600 mg bei einem Patienten mit angenommenem Idealgewicht von 70 kg. Was jedoch nicht unberücksichtigt bleiben darf, ist die Tatsache, dass regionalanästhesiologische Verfahren gerade für deutlich vorerkrankte Patienten eine Alternative zur Allgemeinanästhesie darstellen. Bei relativen Kontraindikationen wie Anämie, koronarer Herzerkrankung oder eingeschränkter respiratorischer Kapazität gilt es abzuwägen, ob Allgemein- oder Regionalanästhesie mit evtl. Methämoglobinämie für den jeweiligen Patienten das geeignetere Verfahren ist. Gern übersehen wird auch ein hereditärer Aktivitätsmangel der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, wie er bei 5 – 20 % der Patienten aus Osteuropa, bzw. Afrika vorkommt (Kaplan, Herschel, Hammerman, Hoyer, & Stevenson, 2004).

1.1.5. Abgrenzung zu anderen rückenmarksnahen lokalanästhesiologischen Verfahren

Von der Spinalanästhesie zu unterscheiden ist die Epidural- oder Periduralanästhesie sowie die unter der englischen Abkürzung CSE geläufige kombinierte Spinal- und Epiduralanästhesie (combined spinal-epidural anaesthesia). Alle drei Anästhesieverfahren zählen zu den sogenannten rückenmarksnahen Leitungsanästhesien. Neben den verschiedenen Zielstrukturen unterscheiden die drei Verfahren sich auch in der praktischen Durchführung voneinander.

Bei der Spinalanästhesie ist der lumbale Liquorraum die Zielstruktur, in die das jeweilige LA appliziert wird. Über Diffusion in die Nervenwurzeln der Cauda equina kann so die Nervenblockade ausgebildet werden. Dabei werden in immer gleicher Reihenfolge zunächst die präganglionären Sympathikusfasern erfasst, im

Anschluss daran dann Temperatur- und Schmerzfasern. Zuletzt sind Berührungsempfindlichkeit, Tiefensensibilität und schließlich auch Motorik und Vibrations- und Lageempfinden aufgehoben.

Die Wirkung und Effektivität der einsetzenden Spinalanästhesie kann klinisch nach deren Ausbreitung beurteilt werden. Hierbei dient die Hautoberfläche als Anhaltspunkt. Die sensorische Innervation einzelner Hautareale durch die Spinalnerven ist so spezifisch, sodass sich eine Dermatomkarte entwickeln ließ, bei der jeden bestimmten Hautareal – Dermatom – ein innervierender Spinalnerv zugeordnet werden kann.

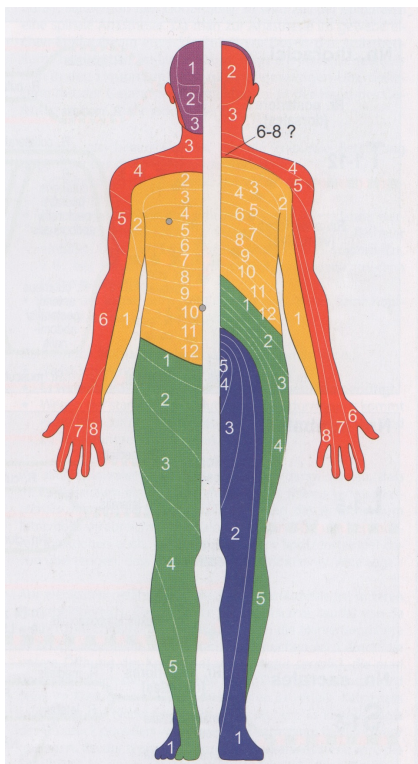


Abb.6 (aus Lippert, Lehrbuch Anatomie [S. 141] Dermatomkarte;

2003 Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH)

Violett: Trigeminushauptäste 1-3

Rot: Zervikalsegmente 2-8

Gelb: Thorakalsegmente 1-12

Grün: Lumbalsegmente 1-5

Blau: Sakralsegmente 1-5

1.1.6. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)

Bedingt durch die oben näher beschriebene Wirkweise der einzelnen Lokalanästhetika führen physiologische Veränderungen nach Applikation einer Spinalanästhesie z.T. zu unerwünschten Nebenwirkungen:

- Hypotonie; verursacht durch mit Sympatikusblokade einhergehender Vasodilatation
- Bradykardie; verursacht zum Einen durch Sympatikusblokade, aber auch den Bezold-Jarisch Reflex

- Postspinaler Kopfschmerz; verursacht durch sog. Liquorverlustsyndrom (häufiger bei spinaler Punktion im Rahmen von Epiduralanästhesien als bei reinen Spinalanästhesien)
- Miktionsstörungen; verursacht durch persistierende Spinalanästhesie-Ausbreitung über S3 hinweg (Rätsch, Niebergall, Hauenstein, & Reber, 2007)
- Übelkeit/ Erbrechen); a.e. verursacht durch Hypotonie
- Neurologische Komplikationen (TNS)

An wesentlichen Vorteilen gegenüber der Allgemeinanästhesie ist u. a. zu nennen:

- geringere postoperative Gesamtmortalität und Rückgang der Frühmortalität bei Hochrisiko-Patienten (McKenzie, Wishart, Dewar, Gray, & Smith, 1980)
- verbesserte Herz-Kreislauf-Funktion bei kardial vorerkrankten Patienten durch Reduktion von Preload, Afterload und der Herzfrequenz durch sympathische Blockade (Merin, 1981) unter Beachtung einer evtl. vorbestehenden β -Blockade
- ideale Operationsbedingungen hinsichtlich einer von Operateurseite gewünschten Muskelrelaxierung (Linke, 1980; Linke & Merin, 1976)
- Reduktion thrombembolischer Ereignisse im postoperativen Verlauf (McKenzie, Wishart, Gray, & Smith, 1985)
- Erhöhter Patientenkomfort durch intraoperative Wachheit bei gleichzeitiger Analgesie
- Geringere Gefahr von Aspiration bei erhaltenem Bewusstsein (Covino, Scott, & Lambert, 1995)
- Einfache manuelle Durchführbarkeit bei gleichzeitig geringeren Kosten im Vergleich zur Allgemeinanästhesie
- Seit Einführung kurzwirksamer Spinalanästhetika gute Durchführbarkeit auch bei ambulanten Eingriffen

2. Fragestellung und Zielsetzung der vorliegenden Promotionsarbeit

Seit Juli 2010 ist Prilocain 2% in Deutschland unter der Zulassungsnummer 1-29403 (Herstellerinformation; Meduna Arzneimittel; Aschaffenburg) zur Anwendung für Regionalanästhesien zugelassen.

Prilocain scheint als alter – aber neu entdeckter – Amidester einige pharmakologische Vorteile hinsichtlich Eliminationshalbwertszeit und damit Wirkungsdauer, Metabolisierung, Gewebepenetration sowie Auftreten von TNS aufzuweisen.

Bedingt durch die Neuentwicklung, den aufwändigen Zulassungsprozess sowie den anfänglichen Patentschutz des neuen Pharmakons wird Prilocain 2% hyperbar (Takipril®) aktuell zu einem erheblich höheren Preis vertrieben als ähnliche, bereits seit Jahrzehnten etablierte LA.

Die vorliegende Arbeit versucht aufzuzeigen, ob sich höhere Materialkosten für das Medikament durch geringere Gesamtprozesskosten amortisieren lassen.

3. Patientengut, Material und Methoden

3.1 Modellüberlegung

Anhand eines Modells werden verschiedene Szenarien simuliert. Die Simulation erfolgt für Prilocain 2% (Takipril®) hyperbar und Chloroprocain (Ampres®) auf der Grundlage von Literaturdaten und marktüblichen Preisen bzw. durchschnittlichen tariflichen Lohnkosten. Verglichen wird jeweils gegen Bupivacain als etabliertes, althergebrachtes Medikament.

3.2. Material und Methoden

Verwendet für die Spinalanästhesien wurde ein Punktionsset der Firma BBraun (Proset; B.Braun Melsungen AG) mit folgendem Komponenten:

- 26G Spinalnadel (Sprotte/Pencil-Point-Nadel)
- Führungskanüle (Sterican Kanüle Gr.1; G20; BBraun, Melsungen)

- Kanüle für Hautbetäubung (Sterican Kanüle Gr.12; G22; BBraun, Melsungen)
- Einmalspritzen (2ml & 5ml; Injekt Einmalspritzen; BBraun, Melsungen)
- Sterile Kompressen, Lochtuch (alles BBraun, Melsungen)

Zusätzlich dazu kamen zum Einsatz:

- Mepivacain 1% zur Hautbetäubung
- Pflaster
- Sterile Handschuhe (versch. Größen; Vaso Sensitive; BBraun, Melsungen)
- Steriler Kittel, Mundschutz, Kopfhaut (verschiedene Hersteller)

Vor der eigentlichen Lumbalpunktion geschieht die Lagerung des Patienten (Abb. 7). Hierzu sitzt der Patient auf dem OP-Tisch; die Füße hängen über die Kante des Tisches frei nach unten, als wenn der OP-Tisch ein Stuhl wäre. Der Patient wurde gebeten einen „Katzenbuckel“ zu formen zwecks Aufhebung der Lendenlordose und besseren Tastbarkeit der einzelnen Dornfortsätze.

Nach Tasten des Beckenkamms (Spina iliaca superior posterior) und Markieren der voraussichtlichen Punktionsstelle in Höhe der gedachten Tuffier-Linie (L4) mittels Daumennagel oder stumpfen Spritzenkonus' (vgl. Abb.10a) erfolgt das mehrfache sterile Abwaschen der Haut mit Octenisan (braun) / Braunovidon in kreisenden Bewegungen von der Punktionsstelle nach außen (Abb. 8). Anschließend wird ein Lochtuch in Höhe des Oberrandes der Scapulae derartig befestigt, dass freie Sicht auf das zu punktierende Hautareal durch die Auslassung im Tuch besteht (Abb. 9). Nach erneuter Lokalisierung der Punktionsstelle (Abb. 10a) erfolgt jeweils nach Aspiration zur Vermeidung einer intravasalen Applikation die Lokalanästhesie der Haut sowie der tiefer liegenden Muskelschichten mittels Mepivacain (Scandicain) 1% (Abb. 10b). Nach kurzer Einwirkzeit geschieht die Vorpunktion mit o.g. Führungskanüle (Abb. 11). Diese Vorpunktion dient zum einen neben der vorherigen Inspektion und manuellen Palpation der Orientierung für die eigentliche Lumbalpunktion, zum anderen ist die so eingebrachte Kanüle Führungshilfe für die sehr dünne und biegsame eigentliche Punktionsnadel.

Die Führungskanüle wird bis ins Lig. Interspinalis vorgeschoben; anschließend erfolgt das Einführen der Punktionskanüle über die Führungskanüle in Richtung Subarachnoidalraum (Abb. 12). Widerstandsveränderungen während des

Kanülevorschubs geben Hinweise darauf, in welcher anatomischen Schicht die Kanüle sich befindet. Bei Punktion des Lig. Flavum ergibt sich typischerweise ein radiergummiartiges Punktionsgefühl, anschließend ist der charakteristische „Dura-Klick“ fühlbar, bei dem die Dura-arachnoidea-Membran durchstoßen wird.

Nach Entfernung des Mandrins und im Konus der Punktionsnadel sichtbaren passivem Liquorrückfluss (Tropfen; Abb. 13) erfolgt die Applikation des jeweiligen Spinalanästhetikums (Chloroprocain, Prilocain 2%, Bupivacain 0,5%) (Abb. 14) und schließlich nach Kanülenrückzug die Abdeckung der Punktionsstelle mittels Pflaster (Abb. 15).



Abb.7 Lagerung des Patienten: 2min



Abb.8 steriles Abwaschen & Einwirkzeit: 2min



Abb. 9 steriles Abdecken des Punktionsareals



Abb. 10a Lokalisierung der Einstichstelle: 1min



Abb. 10b Applikation Lokalanästhesie



Abb. 11 Vorpunktion: 1min



Abb. 12 Spinalkanalpunktion

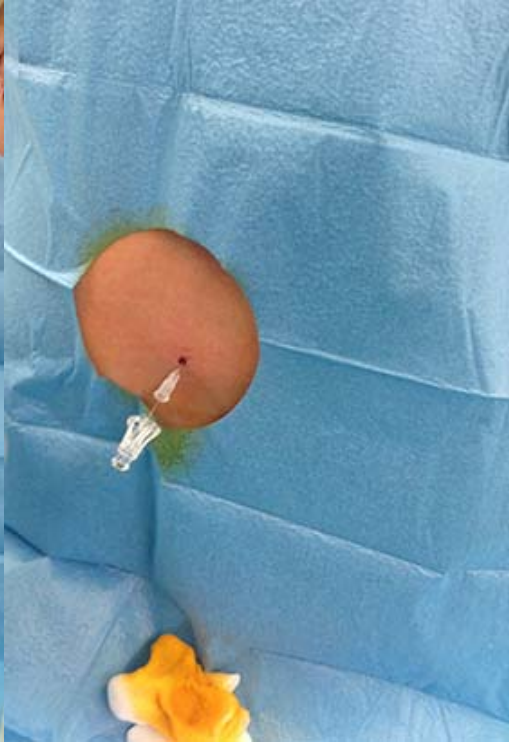


Abb. 13 Aspiration von Liquor: 1min



Abb. 14 Medikamentenapplikation: 1min



Abb. 15 Nachbereitungszeit und Verband: 1min

Abb. 7-15 eigene Fotos mit schriftlichem Einverständnis der Patientin

Die unter den Abbildungen befindlichen Zeitangaben sind insofern realistisch, als dass sie sich mit den in der Literatur beschriebenen Zeiten bis zur kompletten Anlage einer Spinalanästhesie decken (Andrea Casati et al., 2006).

Während Anlage der Spinalanästhesie und anschließenden OP erfolgte ein regelmäßiges Monitoring der Patienten mittels:

- EKG-Überwachung
- Blutdruckkontrolle (oszillatorisch; 3-5 Minuten-Intervall)
- Pulsoxymetrie

Für eine evtl. notwendige Notfallnarkose wurde ständig vorgehalten:

- Narkosegerät, Sauerstoffquelle
- Absaugung
- Hilfsmittel für notfallmäßige Intubation (Laryngoskop, Endotrachealtuben, Beatmungsbeutel, Notfall- und Narkosemedikamente)

3.3 Studienansätze

Davon ausgehend, dass der ökonomische Druck auf die Krankenhäuser in Deutschland in den letzten Jahren stetig zugenommen hat und der Hypothese der vorliegenden Arbeit Rechnung tragend, dass ambulante Spinalanästhesien einen Benefit für das Gesamtkonstrukt „Krankenhaus“ bewirken, ergeben sich mehrere verschiedene Ansätze.

Die vorliegende Arbeit beruht auf theoretischen Überlegungen und aus der Betriebswirtschaft transferierten Berechnungen. Die zu Grunde gelegten Daten entstammen der wissenschaftlichen Literatur und wurden soweit möglich versucht, durch eigene retrospektive anonymisierte Daten zu validieren.

Zwecks Ausnutzung eines möglicherweise bestehenden Verbesserungspotenzials für das Gesamtkonstrukt „Krankenhaus“ ergeben sich verschiedene Ansätze. Während einer der beiden davon ausgeht, dass ein wirtschaftlicher Vorteil durch finanzielle Einsparungen entsteht, ist der angenommene Vorteil des zweiten Ansatzes in einer allgemeinen Prozessoptimierung und damit verbundener verbesserter Gesamtwirtschaftlichkeit begründet.

Beiden Ansätzen liegen der Anspruch und die Verantwortung zu Grunde, dass eine Verbesserung der Wirtschaftlichkeit nicht zu Lasten der Qualität der anästhesiologischen Versorgung gehen darf.

Hierbei sei explizit auf die Empfehlungen der S1-Leitlinie der DGAI von 2013 hingewiesen.

Hier wird bereits festgestellt, dass ambulante Operationen zunehmend an Bedeutung gewinnen, intrahospitale Abläufe zwecks Wirtschaftlichkeit genau geplant sein müssen und die „klassische“ Spinalanästhesie mit langwirksamen Lokalanästhetika in diesem Bereich nur eine untergeordnete Rolle spielt.

Weiterhin wird festgestellt, dass durch die Entwicklung neuerer, kürzer wirksamerer Lokalanästhetika, Spinalanästhesien gerade im ambulanten Bereich zum einen besser steuerbar, zum anderen auch wirtschaftlich interessant werden. Erst vor diesem Hintergrund ist eine Neubewertung der Empfehlungen zur ambulant durchgeführten Spinalanästhesie notwendig geworden.

Die überarbeitete S1-Leitlinie beinhaltet als allgemeine Voraussetzungen zur Durchführung von ambulanten Spinalanästhesien die auch für ambulante Allgemeinanästhesie gültigen Voraussetzungen:

- So ist die gleichzeitige Durchführung von operativem Eingriff und Anästhesie (durch den Operateur) nicht zulässig (Schulte-Sasse & Bruns, 2007)
- Der Patient muss für ambulante Eingriffe „körperlich, psychisch und gesundheitlich“ geeignet sein, also gemäß der Klassifizierung der American Society of Anesthesiologist gesund (ASA I) oder nur leicht vorerkrankt (ASA II) sein.
- Besondere Bedeutung kommt der postoperativen Phase zu; hier muss der Patient „durch eine verantwortliche geeignete Person nach Hause begleitet, telefonisch erreichbar und sachgerecht versorgt sein“.
- Ein innerklinischer Notfallplan für Komplikationen und Notfälle muss etabliert sein.
- Die innerklinische Überwachung hat durch „geeignetes Personal, in geeigneten Räumen, mit geeigneten Geräten zu erfolgen“
- Vor Entlassung des Patienten wird eine schriftlich dokumentierte Abschlussvisite gefordert.

- Bei Entlassung müssen Kreislauf und Atmung stabil, Orientierung ungestört, Nahrungsaufnahme möglich und Analgesie gewährleistet sein.

Hinsichtlich der ambulanten Spinalanästhesie fordert die S1-Leitlinie zudem noch:

- Überprüfung und Dokumentation der Regionalanästhesie auf Rückläufigkeit
- Besondere Erwähnung bei der Spinalanästhesie findet die Berücksichtigung der Blasenfunktion in Form von Kontrolle der Miktion.

3.3.1 Ansatz I

Will man den Einsatz verschiedener Medikamente für Spinalanästhesien im Hinblick auf den wirtschaftlichen Faktor miteinander vergleichen, so lassen sich viele Faktoren, die zunächst einmal direkten Einfluss auf die Kosten haben außer Acht lassen.

Unabhängig davon, welches zu vergleichende Medikament zum Einsatz kommt, benötigt man sowohl beim bereits etablierten, als auch beim neuen zu validierenden Medikament identische Verbrauchsmaterialien zur Desinfektion und Durchführung der Spinalanästhesie, sowie das Gleiche Hilfspersonal, bzw. die vorhandene Infrastruktur (Überwachungsgeräte, Notfallmedikamente). Damit beide Medikamente gegeneinander verglichen werden können, muss man die operativen Eingriffszeiten identisch oder zumindest vergleichbar halten. Nachdem die „OP-Minute“ nach einhelliger Meinung der teuerste Aspekt im Rahmen einer OP ist, macht es wenig Sinn eine 45-minütige orthopädische OP mit einem mehrstündigen gefäßchirurgischen Eingriff zu vergleichen.

Faktoren, die also keinen Einfluss auf die Kosten unterschiedlicher zu einer Spinalanästhesie verwendeten Medikamente haben sind:

- Verbrauchsmaterialien für Desinfektion und Durchführung der Spinalanästhesie
- Personalstärke
- vorgehaltene Infrastruktur; gerade hinsichtlich eines suffizienten Notfallmanagements
- OP-Zeit

Letztlich verbleiben als harte für den finanziellen Vergleich zulässige Faktoren:

- die Kosten des verwendeten Medikamentes selber,
- die durch UAWs generierten Kosten
- die unterschiedlichen Personalkosten, die durch kürzere, bzw. längere Aufenthaltsdauern im Aufwachraum entstehen bis ein ambulanter Patient entlassfähig ist.

3.3.2 Ansatz II

Will man die Vorteile eines neuen Medikaments unabhängig von den o.g. direkten Medikamentenkosten betrachten, so führt die Überlegung unweigerlich dazu, welche Auswirkungen die Etablierung eines neuen Medikamentes auf die bestehende Infrastruktur hat und welche ökonomischen Folgen sie nach sich zieht.

Kürzere Wirkzeiten bis zur Rückkehr der vollständigen Sensorik und Motorik bedeuten kürzere Verweildauern im (ambulantem) Aufwachraum und somit schnellere Entlassung aus selbigem (nach Hause).

Davon ausgehend könnte man postulieren, dass die Zeit, in der der Aufwachraum personell besetzt ist (Ärztenschaft und Pflege) verkürzt werden kann und somit Personalkosten eingespart werden können. Beachten muss man hierbei allerdings auch, dass ein Aufwachraum die Gesamtheit aller perioperativen Patienten beherbergt, also auch solche, die keine Spinalanästhesie mit kurzwirksamen Lokalanästhetika erhalten haben oder hierfür gar nicht geeignet sind. Denkbar wäre allerdings eine Terminierung der ambulanten Patienten zum Ende des OP-Programms hin unter der Vorstellung den Aufwachraum im Anschluss früher schließen zu können. Dem entgegen steht die hierzulande momentan noch gängige Praxis ambulante Patienten möglichst früh im OP-Programm zu listen, um eine optimale – verlängerte – Aufwachraumzeit gewährleisten zu können, da diese Patienten nicht in das geregelte Setting einer Aufnahmestation sondern in die häusliche Umgebung entlassen werden.

Alternativ ließe sich auch überlegen einen vom regelhaften OP-Tagesprogramm komplett unabhängigen rein ambulanten Aufwachraum zu etablieren. Um einen ggf. vorhandenen Zeitvorteil durch den Einsatz kurz- bzw. ultrakurzwirksamer

Lokalanästhetika noch weiter auszunutzen, läge die Überlegung nahe, ambulante Eingriffe die sich gut in Spinalanästhesie durchführen lassen in Absprache mit den jeweiligen Operateuren rein in einer solchen Spinalanästhesie durchzuführen und möglicherweise feste Wochentage zu etablieren, in denen nur ambulante Patienten mit Spinalanästhesie im ambulanten Aufwachraum behandelt werden. Ob man diesen nun aufgrund der verkürzten Aufwachraum-Zeiten vorzeitig schließt und somit Personalkosten einspart oder aber die zur Verfügung stehende Zeit durch Steigerung der täglichen Fallzahlen effizienter gestaltet ist den Entscheidungsträgern vorbehalten.

3.4. Sensitivitäts-Analyse – ein wirtschaftswissenschaftliches Tool

Die Sensitivitätsanalyse ist eine vornehmlich im Bereich der Wirtschaftswissenschaften angewandte Methodik. Sie entstammt der Investitionsrechnung und untersucht, unter welchen Bedingungen eine Investition (hier die Verwendung von Prilocain, bzw. Chloroprocain) ökonomisch sinnvoll ist. Hierzu werden bestimmte Rahmenparameter zunächst als fix angenommen und dann in mehreren Modellrechnungen verändert.

Durch die Variation einzelner „Input“-Faktoren in einer mathematischen Gleichung findet eine Grenzwertbetrachtung in einem komplexen System statt.

Diese Methode besitzt immer eine gewisse Unschärfe und kann nur Wahrscheinlichkeiten unter bestimmten Rahmenbedingungen abbilden. Es lässt sich aber valide berechnen, unter welchen Bedingungen der Einsatz z.B. eines teureren Medikaments ökonomisch sinnvoll ist, weil damit andere Prozesskosten gespart werden können.

In der vorliegenden Sensitivitätsanalyse sind Material- und Personalkosten die veränderbaren Eingangsbedingungen. Diese sollen als Stellschrauben genutzt werden, um herauszufinden, ob der Einsatz eines (relativ) neuen – und daher teureren – Medikamentes durch die damit verbundenen Vorteile (raschere Entlassbarkeit, geringere Personalkosten, weniger Nebenwirkungen) einen wirtschaftlichen Vorteil bringt.

3.5. „Items“ der Sensitivitätsanalyse

3.5.1 Kosten

Unbestrittenermaßen benötigt man zur Durchführung von Anästhesien eine gewisse Grundausstattung. Hierzu zählen zum einen die Verbrauchsmaterialien (Handschuhe, Spritzen, Kanülen, Abwaschsets,...) aber auch die Infrastruktur (Aufwachraum, Umkleidebereich, Notfallmanagement,...).

Welche infrastrukturellen Voraussetzungen erfüllt sein müssen, um überhaupt ambulante Anästhesien durchzuführen, haben BDA, DGAI und BDC in einem gemeinsamen Thesenpapier veröffentlicht (Polonius, Landauer, & Radke, 2006).

Nachdem die Wirtschaftlichkeit zweier verschiedene Medikamente im ambulanten Setting untersucht werden soll, besteht Konsens darüber, dass die Grundausrüstung zur Durchführung von Anästhesien mit beiden Medikamenten identisch ist.

So lassen sich bei der finanziellen Betrachtung Materialkosten, die für beide Verfahren gleichermaßen zum Einsatz kommen (Abwaschsets, Spinalnadeln, sterile Handschuhe u.a.) außer Acht lassen, sodass nur die tatsächlich durch die Verwendung der unterschiedlichen Medikamente anfallenden Kosten konkret gegenübergestellt werden können.

Diese sind zum einen die differierenden Personalkosten für Ärzte und Pflege – aus unterschiedlichen Aufwachraumverweilzeiten resultierend –, zum anderen die aus den unerwünschten Nebenwirkungen ggf. resultierenden Mehrkosten.

Bei dieser und den folgenden Sensitivitätsanalysen werden jeweils folgende Einzelpreise der verwandten Medikamente zu Grunde gelegt:

Medikament	Ampulle à mg	benötigte Menge	Preis / Ampulle	Gesamtpreis
Bupivacain 0,25% hyperb.		1 Amp.	2,53€	2,53€
Prilocain	60mg	1 Amp.	4,86€	4,86€
Procain		1 Amp.	10,00€	10,00€
Paracetamol	500mg	1 Fl.	2,16€	2,16€
Dexamethason	8mg	1 Amp.	1,98€	1,98€
Glycopyrronium	0,2mg	2 Amp.	5,33€	10,66€
Ephedrin	30mg	1 Amp.	7,51€	7,51€

Tab.2 (entnommen LAUER-TAXE® Datenbank [2016]; Version WEBAPO® InfoSystem; Stand: 10/2016)

Allgemeine Kostenpunkte	Kosten / Einheit (Tabl./Amp.)	Anzahl	Endpreis
Medizinisches Gerät			
24G Spinalnagel (Sprotte; Fa. Pajunk)	0,00 €	1	0,00 €
Steriles Spinal-Punktions-Set; Handschuhe, weiteres steriles Material	0,00 €	1	0,00 €
Prämedikation			
Dexamethason (8 mg i.v.) zur Vermeidung von PONV	0,00 €	1	0,00 €
Lorazepam (1mg p.o.) 1 Std. präoperativ zur Anxiolyse	0,00 €	1	0,00 €
500ml Kristalloide	0,00 €	1	0,00 €
Postoperative Medikation			
NSAR für 3 Tage (Ibuprofen 400mg p.o. 1-1-1) nach Entlassung	0,00 €	1	0,00 €
Paracetamol (1000mg p.o.; 1-1-1) für 3 Tage nach Entlassung	0,00 €	1	0,00 €
Arbeitskosten			
Anästhesist (durchschnittlich pro Patient)	50,00 €	0,50	25,00 €
Gesamtkosten			25,00 €

Potenzielle Kosten	Kosten / Einheit (Tabl./Amp./Std.)	Anzahl	Endpreis
Zusätzliche Medikation			
Ephedrin (3-30 mg i.v.) nur für Patienten mit Hypotension	0,00 €	1	0,00 €
Glycopyrronium (0,3-0,6 mg i.v.) nur für Patienten mit Bradykardie	0,00 €	1	0,00 €
Aufwachraum - Arbeitskosten			
Durchschnittliche Zeit [Std.] die Pflege pro Patient im Aufwachraum benötigt	25,00 €	0,50	12,50 €
Aufwachraum - sonstige Kosten			
Urinkathete; nur für Patienten mit Harnverhalt	1,00 €	1	1,00 €
zusätzliche Analgesie (Paracetamol 500 mg)	0,00 €	1	0,00 €
Dexamethason (8 mg i.v.) nur für Patienten mit Übelkeit/Erbrechen	0,00 €	1	0,00 €
Krankenhaus-Entlassraum; Kosten/Std.	0,00 €		0,00 €

Tab.3

Die jeweiligen Personalkosten für Anästhesiedurchführung (Arzt) und postoperative Überwachung (Pflege) wurden berücksichtigt, da diese einen nicht unerheblichen Faktor der Analyse darstellen und mögliche Stellschrauben auf dem Weg zu einer effizienten Nutzung der unterschiedlichen Medikamente sein können. Gerade im (rein) ambulanten Bereich sind für die gleichen Prozeduren (gleiche OP, gleiche Anästhesie) teilweise völlig andere zeitliche Rahmen realisierbar; nicht zuletzt durch gut aufeinander abgestimmte Teams aus Pflege- und Ärzteschaft als auch durch prozessoptimierte Arbeitsabläufe.

Dass hierbei die Sicherheit des Patienten an erster Stelle steht und das gleiche Niveau wie im Klinikbetrieb erreicht, versteht sich von selbst.

3.5.2 Entlasszeiten

Hinsichtlich der postulierten Entlasszeiten orientiert sich das Rechenmodell an den zuvor bereits erwähnten Publikationen von Rätsch et al. (Rätsch et al., 2007).

Merkmal	PRI	BUP	QD-PRI	QD-BUP
Zeit bis zur Entlassfähigkeit [min]* aus dem Aufwachraum	105	180	30	60
Zeit bis zur Entlassfähigkeit [min]* nach Hause	105	180	0	0

inkrementelle Zeit bis zur Entlassung aus dem Aufwachraum für PRI [min]	-75
Incrementelle Zeit bis zur Entlassung aus nach Hause für PRI [min]**	0

*Median values (p<0.05)

QD: quartile distance from median values

**Time for suitability of discharge home involves the time spent for the surgery, time spent in the recovery ward, the time spent in the waiting room after they are discharged from the recovery ward and any other time spent in the hospital. It is assumed that time spent for surgery and other time spent in the hospital being equal, the incremental time spent in the recovery ward and the waiting room can be calculated between the two arms of the model.

**Time spent for the surgery theatre for both anaesthetics: a; Time spent in the recovery ward for Prilocaine 2%: b; Time spent in the waiting room for Prilocaine 2%: c; Time spent in the recovery ward for Bupivacaine 0.5%: d; Time spent in the waiting room for Bupivacaine 0.5%: e; Time spent for other things: f.

**Total time in hospital for Prilocaine 2% (308 min) = a + b (91 min) + c + f

**Total time in hospital for Bupivacaine 0.5% (407 min) = a + d (150 min) + e + f

**Incremental time spent in the hospital discharge waiting room = c - e = - 40 min

**Incremental time spent in the recovery ward = b (91 min) - d (150 min) = - 59 min

Tab.4

3.5.3 Unerwünschte Effekte der Spinalanästhetika (UAWs) und deren Folgekosten

Anhand der gleichen Übersichtsarbeit leiteten wir die Kosten für die bereits unter 1.1.6. genannten unerwünschten Nebeneffekte der durchgeführten Spinalanästhesien ab. Hierbei wird aus Übersichtsgründen jeder unerwünschte Effekt jeweils suffizient nur durch ein Medikament therapiert.

unerwünschte Ereignisse (UAW) und Kosten zur Beherrschung dieser

UAW	Management	Kosten / Einheit	Durchschnittliche Kosten / pro Patient für PRI	Durchschnittliche Kosten / pro Patient für BUP
Hypotension <85 mmHg (systolisch)	Ephedrin (3-30 mg i.v.)	7,51 €	0,19 €	0,38 €
Bradykardie <45 bpm	Glycopyrronium (0,3-0,6 mg i.v.)	10,66 €	1,07 €	0,27 €
Harnverhalt / Blasenentleerungsstörung	Einmal-Urinkatheter	1,00 €	0,00 €	0,05 €
Postoperative Übelkeit	Dexamethason (8 mg i.v.)	1,98 €	0,20 €	0,10 €
Kopfschmerzen	Paracetamol 500 mg	2,16 €	0,32 €	0,11 €
Rückenschmerzen	Paracetamol 500 mg	2,16 €	0,22 €	0,11 €

Tab.5

Ausgehend von den in der Literatur beschriebenen Häufigkeiten (s. Abb.19) für unerwünschte Effekte ergeben sich die in den beiden letztgenannten Spalten eingetragenen Kosten (s. Abb.18).

unerwünschte Ereignisse (UAW)	PRI	BUP
Wahrscheinlichkeit für Hypotonie <85 mmHg (systolisch)	3%	5%
Wahrscheinlichkeit für Bradikardie <45 bpm	10%	3%
Wahrscheinlichkeit für Harnverhalt/Blasenentleerungsstörung***	0%	5%
Wahrscheinlichkeit für postoperative Übelkeit	10%	5%
Wahrscheinlichkeit für Kopfschmerzen	15%	5%
Wahrscheinlichkeit für Rückenschmerzen	10%	5%

Tab.6 (Werte aus Rätsch et al., 2007)

Betrachtet man nun die Kosten genauer, so wird für die rein ärztliche Tätigkeit der Anästhesiedurchführung für beide Medikamente in einer auf eine halbe Stunde ausgelegten Operation der gleiche Betrag veranschlagt (25 € bei einem angenommenen ärztlichen Stundenlohn i.H.v. 50 €).

Die unterschiedlichen Kosten für das Spinalanästhetikum ergeben sich aus den unterschiedlichen Einkaufspreisen (4,86 € für Prilocain vs. 2,53 € für Bupivacain).

Die potentiellen Kosten zur Therapie der unerwünschten Effekte der Spinalanästhesie differieren aufgrund der unterschiedlichen Häufigkeiten (s.Abb.20) ebenfalls.

Betrachtet man allein die drei vorangegangenen genannten Fixkosten, so ist der Einsatz von Prilocain mit 31,85 € leicht höher als der Einsatz von Bupivacain (28,54 €) ($\Delta 3,31$ €).

Kosten für PRI vs. BUP (ohne Arbeitskosten im Aufwachraum)	PRI	BUP
allgemeine Kosten	25,00 €	25,00 €
Kosten für Spinalanästhetikum	4,86 €	2,53 €
Kosten zur Therapie von UAW (potentielle Kosten)	1,99 €	1,01 €
gesamt	31,85 €	28,54 €

Inkrementelle Gesamtkosten für PRI vs. BUP pro Patient (→ Preisvorteil PRI)	
Inkrementelle Gesamtkosten für den Aufwachraum	-15,63 €
Inkrementelle Gesamtkosten für den nach-Hause-Entlass-Raum	0,00 €
Inkrementelle Gesamtkosten für die allgemeinen Kosten	0,00 €
Inkrementelle Gesamtkosten für das Spinalanästhetikum	2,33 €
Inkrementelle Gesamtkosten für unerwünschte Ereignisse	0,98 €
Gesamtpreisvorteil von PRI über BUP	-12,31 €

Tab.7

Betrachtet man nun aber neben den reinen Anästhesiekosten auch noch die durch die Verweildauer im Aufwachraum entstehenden Folgekosten, so ergibt sich bei den inkrementellen Gesamtkosten ein finanzieller Vorteil von Prilocain gegenüber Bupivacain i.H.v. 12,31 €.

4. Berechnungen

4.1. Sensitivitätsanalyse – Bupivacain vs. Prilocain

4.1.1 Bupivacain

Erstellt man für Bupivacain eine Sensitivitäts-Analyse, so stellen sich die Anästhesiekosten (Y-Achse; €) im Verhältnis zur Verweildauer im Aufwachraum (X-Achse; min) wie folgt dar:

Die Basiskosten im Aufwachraum belaufen sich auf 12,50 €. Diese entstehen durch die mit ½ Stunde angenommenen pflegerischen Gesamtarbeitszeit pro Patient während des Aufenthaltes des Patienten im Aufwachraum.

Verweilt der Patient 180 Minuten postoperativ im Aufwachraum so fallen genau die genannten Basiskosten an.

Muss ein Patient aus medizinischen oder organisatorischen Gründen länger als 180 Minuten postoperativ im Aufwachraum verweilen, so steigt die Ersparnis durch den Einsatz von Bupivacain.

Umgekehrt zeigt der Graph: Ist ein Patient im postoperativen Zeitintervall zwischen 120 und 180 Minuten entlassbar, schrumpft der finanzielle Vorteil von Bupivacain zur Spinalanästhesie. Ist ein Patient unter 120 Minuten postoperativ aus dem Aufwachraum entlassbar ist der Einsatz von Bupivacain gegenüber Prilocain sogar teurer.

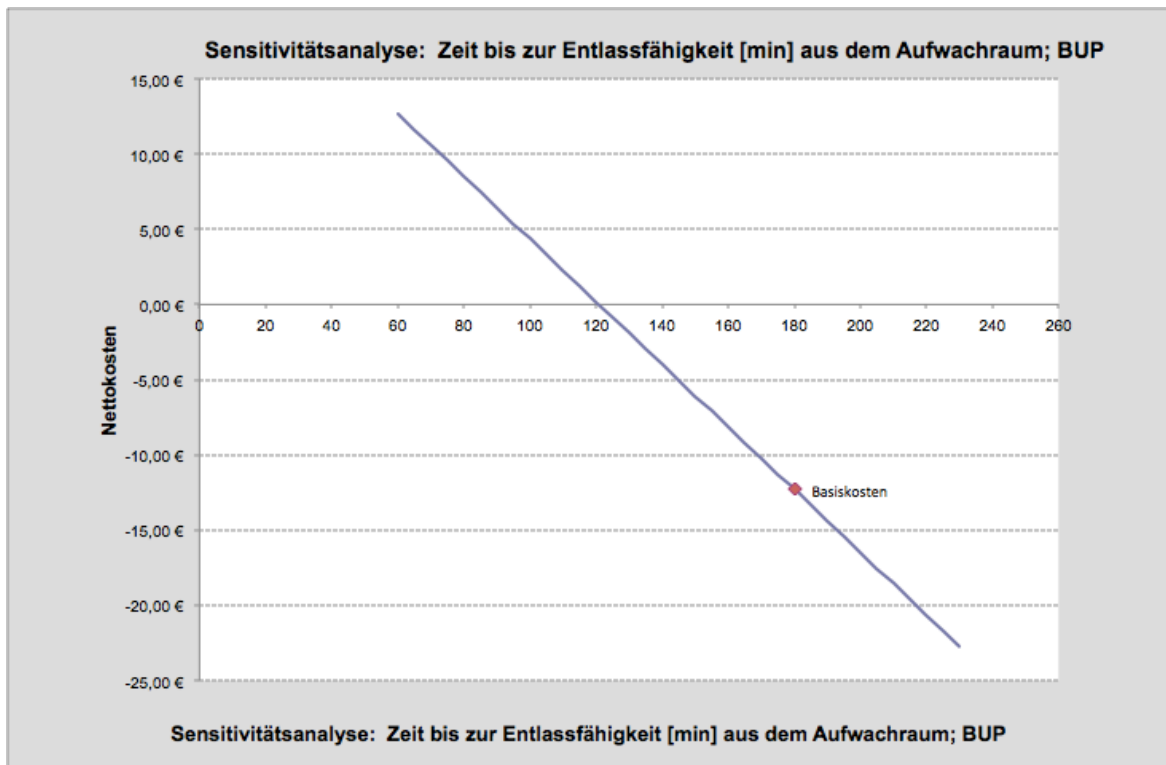


Abb.16 Sensitivitätsanalyse für Bupivacain

Am linearen Graphenverlauf ist erkennbar, dass die Kostenersparnis durch den Einsatz des „scheinbar günstigeren“ - bedingt durch die niedrigeren Anschaffungskosten – Bupivacains immer geringer wird, je kürzer der Patient im Aufwachraum verweilt.

Dies ist bei gleichbleibenden Grundkosten unter anderem dadurch zu erklären, dass bei kürzerer Verweildauer im Aufwachraum mehr Patienten über den Tag verteilt operiert und im Aufwachraum betreut werden können.

4.1.2 Prilocain

Auch für Prilocain lässt sich anhand der oben genannten Daten eine Sensitivitäts-Analyse erstellen. Hierbei sind auf der Y-Achse ebenfalls die Nettokosten (in €) und auf der X-Achse die Zeit im Aufwachraum (in min) aufgetragen.

Anhand des entstehenden Graphen lässt sich für Prilocain Folgendes schlussfolgern:

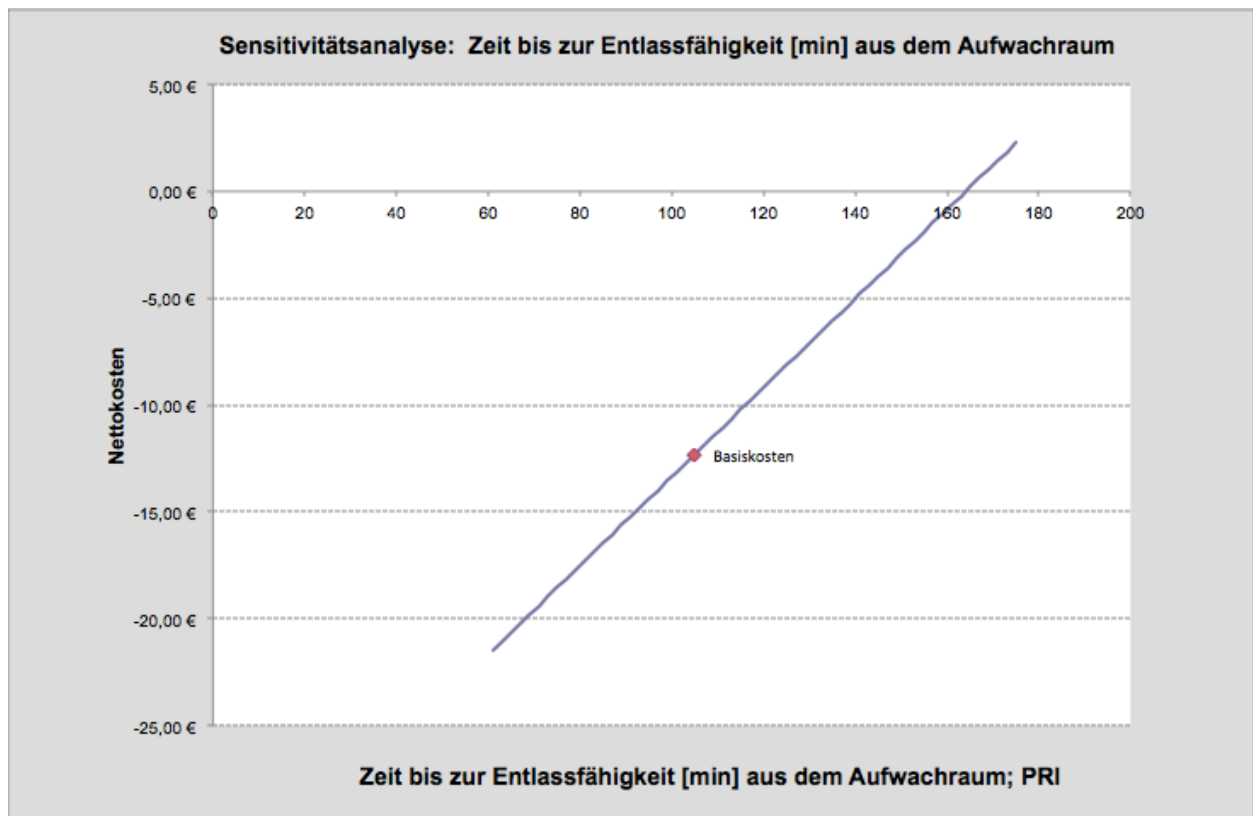


Abb.17 Sensitivitätsanalyse für Prilocain

Die Basiskosten sind im Vergleich zur Sensitivitätsanalyse von Bupivacain unverändert und ergeben sich aus den angenommenen Fixkosten und dem rechnerischen Preisvorteil von Prilocain (vgl. Abb.20).

Am linearen Graphenverlauf kann gut nachvollzogen werden: je kürzer der Patient im Aufwachraum post-operativ verweilt, desto höher ist die Kostenersparnis beim Einsatz von Prilocain anstelle von Bupivacain.

Erst ab einer Verweildauer im Aufwachraum von 164 Minuten verliert Prilocain seinen wirtschaftlichen Vorteil und die errechneten Nettokosten wandeln sich vom Negativen ins Positive.

4.2. Sensitivitätsanalyse Bupivacain vs. Chloroprocain

4.2.1 Chloroprocain

Seit Juli 2012 ist Chloroprocain unter der Zulassungsnummer 1-31447 (Herstellerinformation; Sintetica GmbH; Aschaffenburg) in Deutschland zur Anwendung für Spinalanästhesien bei Erwachsenen zugelassen (Fachinformation Ampres®) und etwa seit Anfang 2014 flächendeckend verfügbar.

Es handelt sich hierbei jedoch nicht um ein völlig neues Medikament. Vielmehr erlebt das „alt-bekannte“ Procain eine gewisse Renaissance durch Chlorierung an der zweiten Kohlenstoff-Stelle des Anilin-Ringes.

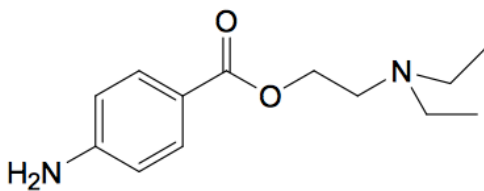


Abb.18 chem. Strukturformel Procain

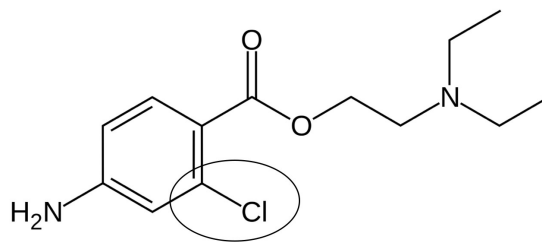


Abb.19 chem. Strukturformel Chloroprocain

Wie Procain auch handelt es sich beim Chloroprocain um einen Natrium-Kanalblocker.

In verschiedenen Übersichtsarbeiten konnte gezeigt werden, dass die Wirkdauer von 2-Chloroprocain dosisabhängig zu sein scheint (Andrea Casati et al., 2006). Mittels Bromage-Skala wurde die Aufhebung der motorischen Blockade evaluiert. Verglichen wurden drei verschiedene Applikationsdosen von Chloroprocain (30mg, 40mg und 50mg).

Hierbei zeigte sich zum Einen, dass bei höherer Dosis eine gemäß Bromage-Skala höhere Blockadeintensität erzielt werden kann (höherer Anteil von Patienten mit Bromage-III 15min nach Applikation), zum Anderen hielt die Wirkung – wiederum gemessen an der Bromage-Skala – bei erhöhter Applikationsdosis auch länger an (höherer Anteil von Patienten mit Bromage II-III nach beispielsweise 45min; siehe Abb. 26). Die motorische Erholung erfolgte nach niedrigerer Applikationsdosis also schneller.

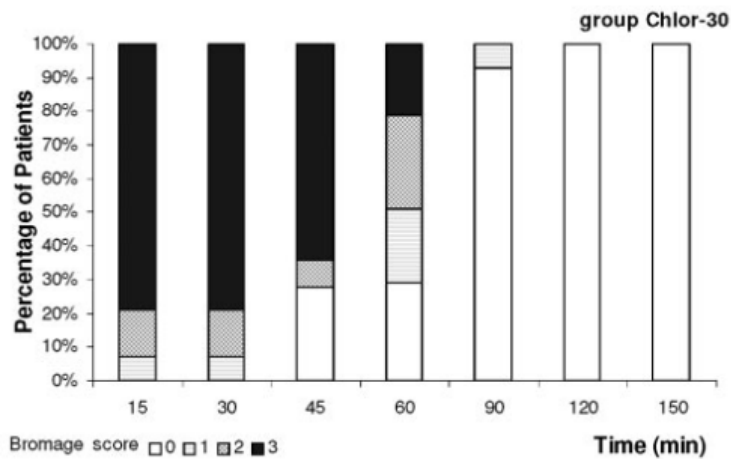


Abb.20 Bromage-Skala nach 30mg Chloroprocain (aus Andrea Casati et al., 2006)

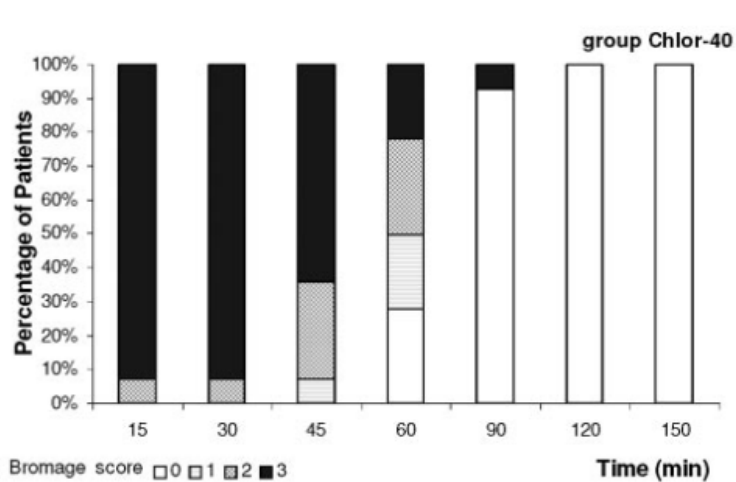


Abb.21 Bromage-Skala nach 40mg Chloroprocain (aus Andrea Casati et al., 2006)

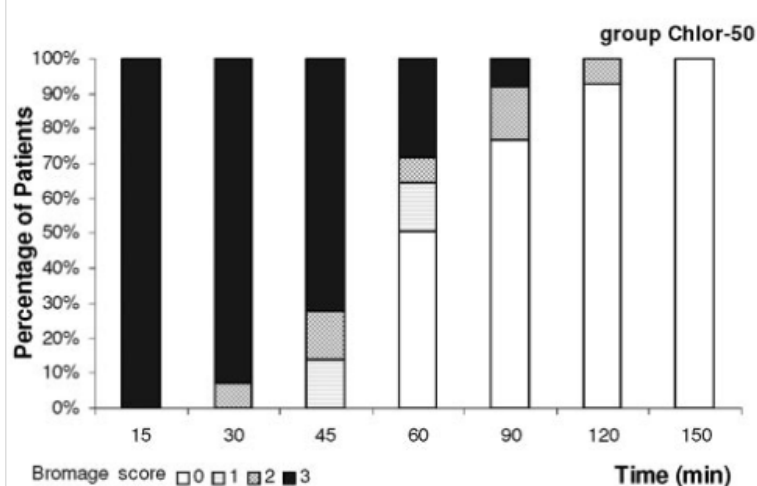


Abb.22 Bromage-Skala nach 50mg Chloroprocain (aus Andrea Casati et al., 2006)

Hinsichtlich des spinalen Ausbreitungsniveau zeigte sich im Vergleich der drei unterschiedlichen Applikationsdosen kein signifikanter Unterschied. Vielmehr

konnte jeweils eine im Median um Th9 gelegene maximale sensorische Ausbreitung der Spinalanästhesie nachgewiesen werden – unabhängig von der Applikationsdosis.

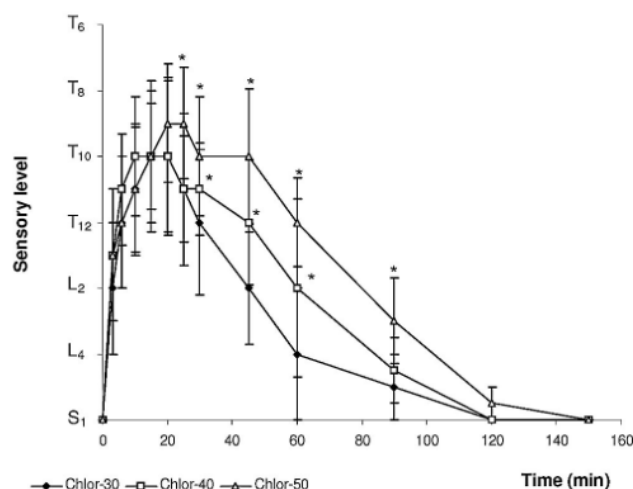


Abb.23 spinales Ausbreitungsniveau nach Applikation von 30/40/50mg Chloroprocain (aus Andrea Casati et al., 2006)

Durch dieses Ausbreitungsniveau waren die geforderten operativen Eingriffe – formal – in Spinalanästhesie durchführbar.

Die Studie von Casati zeigt jedoch auch – um auf die Dosis-Wirkungs-Korrelation zurückzukommen – dass in den Patientengruppen mit niedrigerer Applikationsdosis (30 & 40mg Cloroprocain) häufiger zusätzliche Analgesie (Fentanyl 0,1mg) zur Durch- bzw. Fortführung der Operation von Nöten war.

Applikationsdosis 2-Chloroprocain	30mg	40mg	50mg
i.v. Analgesie notwendig; absolut	7 / 14 Patienten	5 / 15 Patienten	2 / 15 Patienten
i.v. Analgesie notwendig; prozentual	50%	33%	13%

Tab. 8 (Daten aus Andrea Casati et al., 2006)

Bei der Hälfte der Patienten (n=7), die zusätzliche intraoperative Analgesie benötigten verweisen die Autoren mit einer Signifikanz von $p=0,014$ auf die insuffiziente Dauer des spinalen Blocks („insufficient duration of spinal block“; leider ohne die weiteren zur zusätzlichen Analgesie nötigen Gründe in der Übersichtsarbeit zu nennen. Hier kann nur gemutmaßt werden, ob Patientenincompliance, nicht korrekt durchgeführte Spinalanästhesie, oder insuffiziente sensorische Ausbreitungshöhe hierfür verantwortlich sind.

So bedauerlich diese Tatsache ist, so bemerkenswert ist jedoch, dass in keinem einzigen Fall eine Allgemeinanästhesie notwendig gewesen zu sein scheint.

Betrachtet man die UAWs von 2-Chloroprocain so stellen die Autoren fest, dass in keinem Fall des drei Studiengruppen umfassenden Patientenkollektivs (n=44) eine behandlungsbedürftige Hypotension auftrat. Fünf Patienten (38%) der Chlor-30-Gruppe benötigten bei relevanter Bradykardie (< 45bpm) Atropin i.v. Gemessen am Gesamtkollektiv (n=44) sind dies 11,36%.

An weiteren UAWs werden in der Studie Übelkeit (6,8% gemessen am Gesamtkollektiv) und Erbrechen (3,4% gemessen am Gesamtkollektiv) genannt. Interessant hierbei ist, dass Übelkeit und Erbrechen in der Gruppe mit der höchsten Applikationsdosis nicht auftraten.

Weiterhin stellen die Autoren heraus, dass sowohl nach 24 Stunden als auch im telefonischen 7-Tages-Follow-up kein Patient über transient neurologische Symptome klagte.

Hinsichtlich der Zeit bis zur Entlassung ergeben sich in den drei Studienkollektiven keine signifikanten Unterschiede zueinander.

Während Patienten der 30-Chlor-Gruppe im Median nach 182 Minuten nach Hause entlassen werden konnten war dies in der 40-Chlor-Gruppe nach 198 Minuten und in der 50-Chlor-Gruppe nach 203 Minuten der Fall.

Die Autoren kommen bezüglich Dosisfindung zu dem Schluss, dass durch Dosiseinsparung zwar eine schnellere sensorische und motorische Erholung erzielbar ist, sich jedoch auch die Zahl zusätzlich notwendiger intra-operativer Analgesie erhöht und gleichzeitig keine schnelleren Entlassung im Vergleich zu Patienten mit einer höheren Applikationsdosis möglich ist.

Vergleicht man die Entlasszeiten für Prilocain aus der Arbeit von Casati et al. mit Publikationen anderer Autoren, so fällt auf, dass die Entlasszeiten (nach Hause) für Prilocain – im Vergleich zum sonst für Spinalanästhesien standardmäßig angewandten Bupivacain – nicht so bedeutend kürzer ausfallen, wie man es aufgrund der nachgewiesenermaßen deutlich kürzeren Wirkungsdauer vielleicht vermuten könnte.

Im Vergleich mit anderen Autoren präsentiert die Studie von Casati et al. hier deutlich konservativere Entlasszeiten als beispielsweise vergleichbare Arbeiten

von Yoos & Kopacz (Yoos & Kopacz, 2005) oder Sell et al. (Sell, Tein, & Pitkänen, 2008) aus vergleichbaren Zeiträumen und mit gleicher oder ähnlicher Applikationsdosis.

Zu Recht weist die Kollegin Ghisi in ihrem Review über spinale Anästhesien mittels Chloroprocain auf folgenden Streitpunkt hin:

Aktuell ist ein – u.a. auch in den deutschen Leitlinien – festgeschriebener Parameter, ab welchem Zeitpunkt ein ambulanter Patient nach Spinalanästhesie formal aus dem Aufwachraum nach Hause entlassbar ist, die erfolgte Spontanmiktion (Ghisi & Bonarelli, 2015).

Tatsächlich scheint das Abwarten der Spontanmiktion aber gerade – auch in den oben genannten Studien – dazu zu führen, dass sich Aufwachraum-Zeiten unnötig verlängern.

Nachdem die extrem kurze Wirksamkeit von Chloroprocain in mehreren Studien unstrittig belegt wurde und die schnelle sensorische und motorische Regression der Spinalanästhesie durchweg beschrieben wird fordert Ghisi vielmehr zu einem Umdenken in der Attestierung der Entlassfähigkeit eines Patienten auf.

In der Literatur finden sich zahlreiche Belege dafür, dass die erfolgte Spontanmiktion als Verlegungsvoraussetzung durchaus kritisch diskutiert wird.

Die Kollegen um Warner konnten herausarbeiten, welche Faktoren speziell mit einem postoperativen Harnverhalt (POUR = postoperative urinary retention) assoziiert zu sein scheinen (Warner et al., 2009):

- Alter >50 Jahre
- Männliches Geschlecht
- Vorbestehende benigne Prostatahyperplasie
- Neurologische Erkrankungen (Rückenmarksverletzungen; Neuropathien)
- Vorbestehende Hausmedikation mit α - oder β -Blockern
- Hohe intraoperative Flüssigkeitsgabe
- Verlängerte OP-Dauer
- Bestimmte Operationen (Hernienchirurgie; anorektale Chirurgie)
- Voroperationen im Bereich des Beckens
- Gabe von Sedativa

Die Faktoren Alter, Spinalanästhesie und OP-Zeit wurden auch von anderen Autoren als Risikofaktoren für das Auftreten von Harnverhalt und Blasenüberdehnung genannt (Lamonerie et al., 2004).

Ausgehend von den genannten Risikofaktoren entwickelten Warner et al. einen Algorithmus, wie man speziell für ambulante Patienten das Problem des postoperativen Harnverhaltes managen könnte. Ziel war es, belastbare Entlasskriterien für eben solche Patienten zu etablieren, ohne eine zeitliche Verzögerung im Aufwachraum in Kauf nehmen zu müssen.

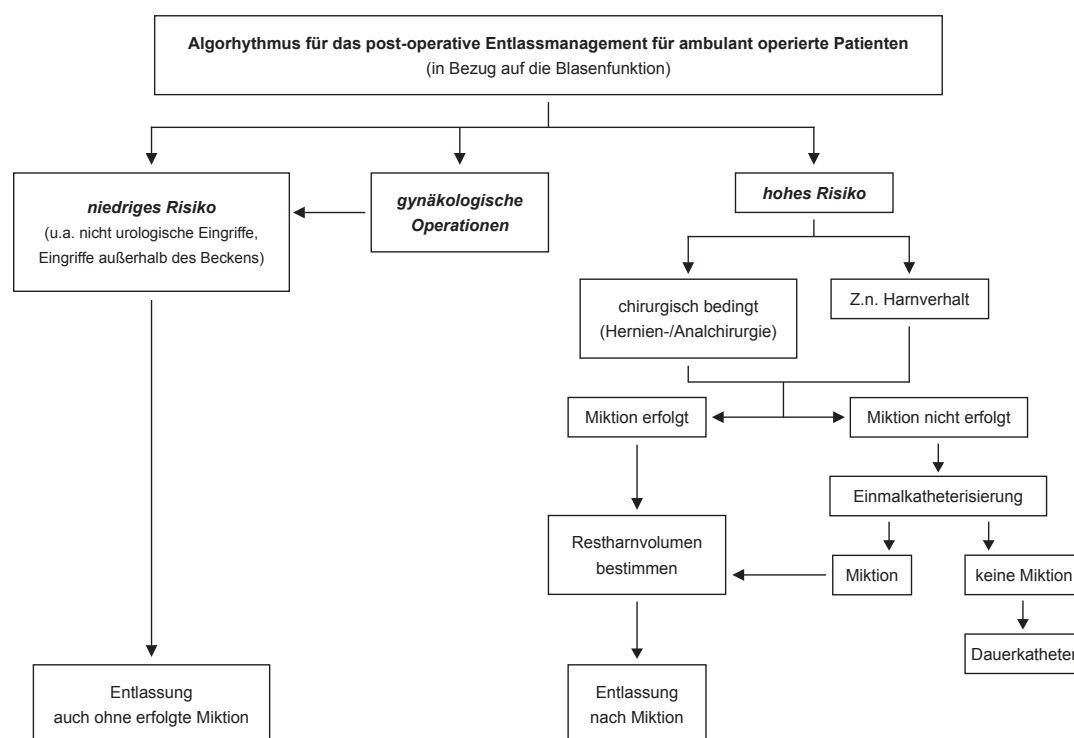


Abb.24 (Entlass-Algorithmus aus Warner et al.; ins Deutsche übersetzt)

Der Algorithmus stratifiziert zunächst zwei Gruppen: Patienten mit und ohne Risiko für POUR. Bei Patienten ohne Risikofaktoren werden keine weiteren Maßnahmen postoperativ ergriffen. Diese können ohne Abwarten auf Spontanmiktion entlassen werden.

Patienten mit Risikofaktoren für POUR, die keinen Spontanurin lassen können erhalten postoperativ eine Ultraschalluntersuchung der Blase, um das Volumen abzuschätzen. Patienten die zwar Risikofaktoren für POUR aufweisen aber Spontanurin lassen können werden aus dem Aufwachraum entlassen.

Warner et al. konstatieren richtigerweise, dass der Stellenwert von Ultraschalluntersuchungen in den letzten zehn Jahren immer mehr zugenommen hat.

Zwar werden physikalische Untersuchung (tiefe Palpation der Blase) und Patientenbefragung ebenfalls als Möglichkeiten angegeben POUR zu detektieren; erstere ist jedoch mit einem nicht unerheblichen Patientendiskomfort verbunden (Warner et al., 2009), letztere ist eher unzuverlässig (Pavlin & Pavlin, 1999).

Insofern kann diese Ultraschalluntersuchung als Screening im genannten Algorithmus sinnvollerweise eingesetzt werden.

Die Autoren geben weiterhin zu bedenken, dass die Ergebnisse von Ultraschalluntersuchungen immer stark untersucherabhängig seien. Daten anderer Arbeitsgruppen belegen jedoch zum einen, dass beim geübten Ultraschall-Anwender nur minimale Abweichungen (im Mittel 21,5ml) zwischen sonographisch geschätzten und mittels Einmalkatheterisierung gemessenen Urinmengen bestehen (Rosseland, Stubhaug, & Breivik, 2002). Zum anderen wäre die Sonographie der Blase ein einfach zu erlernendes, nicht-invasives Verfahren, dass standardmäßig postoperativ im Aufwachraum etabliert und z.B. von den Kollegen der Pflege eingesetzt werden könnte, um die postoperative Blasenfüllung abzuschätzen und Langzeitfolgen einer Blasenüberdehnung wirkungsvoll zu vermeiden (Rosseland et al., 2002).

Als Cut-off-Wert für weitere Entscheidungen im Algorithmus nennen Warner et al. ein Blasenvolumen von 600 ml. Ausgehend von einem physiologischen Blasenvolumen von 400 – 600 ml (Lamonerie et al., 2004) wird eine sich füllende Blase ab ca. 150 ml Harnvolumen bemerkt und spätestens ab einer Harnblasenfüllung von 300ml verspürt man den deutlichen Drang zur Miktion.

Eine postoperativ nach Spinalanästhesie ausbleibende Miktion trotz Harnblasenvolumina >400 ml wird auch von Mulroy als auffällig beschrieben (Mulroy, Salinas, Larkin, & Polissar, 2002). Lamonerie et al. nehmen zur Berechnung ihrer Daten 500 ml postoperatives Blasenvolumen als pathologisch an.

Nichtsdestotrotz werden in allen genannten Studien – zum Teil in nicht unerheblichen Umfang – Patienten detektiert, deren postoperatives

Blasenvolumen deutlich größer als 400 ml ist und die klinisch völlig inapparent sind (z.B. 23,7 % bei (Lamonerie et al., 2004).

Patienten mit einem Blasenvolumen <600 ml werden entlassen; Patienten bei denen ein höheres Blasenvolumen sonographisch nachgewiesen wurde werden vor Entlassung einmalkatheterisiert.

Wichtig in diesem Kontext zu nennen ist, dass eine postoperative telefonische Befragung nach Blasenentleerungsstörung zu erfolgen hat, bzw. den Patienten der Verhaltensnachweis, sich bei Harnverhalt unverzüglich wieder vorzustellen anhand gegeben wird, um Spätfolgen von Blasenüberdehnung zu verhindern.

Sowohl Pavlin et al. als auch Warner et al. ziehen als Resultate aus ihren Studien die Empfehlung, bei ambulanten Patienten mit niedrigem Risiko für POUR keine Spontanmiktion abzuwarten. Bei Patienten der Hochrisiko-Gruppe für POUR wird empfohlen postoperativ eine Sonographie und abhängig vom Ergebnis eine Einmalkatheterisierung vor Entlassung nach Hause durchzuführen (Pavlin & Pavlin, 1999; Warner et al., 2009).

Der von Pavlin et al. etablierte Algorithmus ähnelt dem von Warner in wesentlichen Teilen und legt ebenfalls ein besonderes Augenmerk auf die Wichtigkeit der Ultraschalluntersuchung – speziell in der Hochrisikogruppe von Patienten.

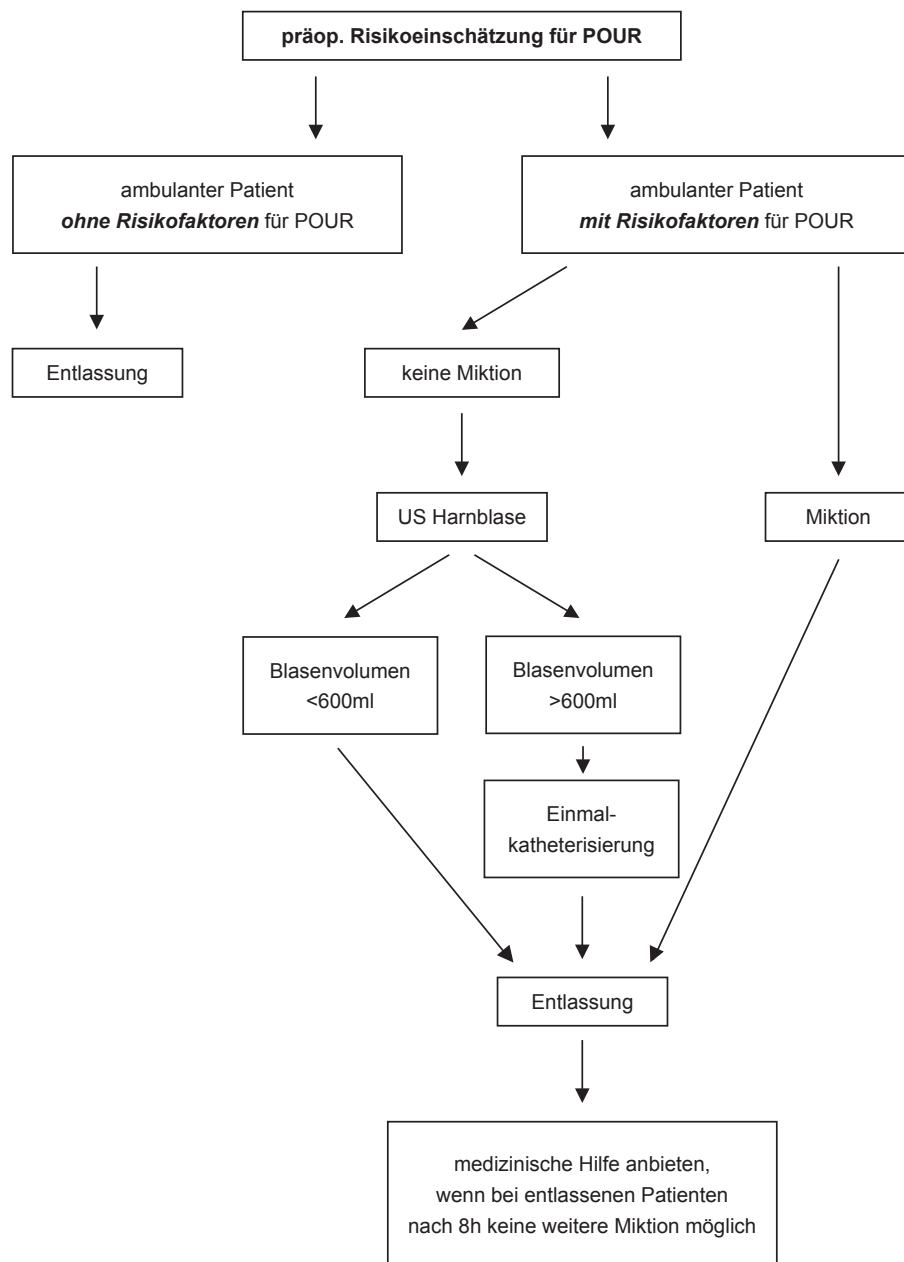


Abb.25 (Entlass-Algorithmus aus Pavlin & Pavlin, 1999; ins Deutsche übersetzt)

Das relative Risiko für postoperativen Harnverhalt – unabhängig von Art der Anästhesie und Art der OP – betrug in einer großen mehr als 5000 Patienten umfassenden Studie 3,8 % (Warner et al., 2009).

Bezüglich einer vergleichenden Sensitivitätsanalyse von Chlorprocain und Bupivacain eignet sich die weiter oben zitierte Arbeit von Camponovo (Camponovo et al., 2014) nur bedingt, nachdem dort vornehmlich studiendesign-technisch das Augenmerk auf die Ausbildung des sensorischen & motorischen Blocks gelegt wurde und die Rückbildung desselben nur nebenrangig betrachtet wurde.

Im bereits angesprochenen Review von Ghisi et al., der eine Vielzahl von Studien auflistet, finden sich deutlich kürzere Entlasszeiten.

Im Gegensatz zur vorher zitierten Arbeit von Casati et al. listen Ghisi et al. die zusammengetragenen Entlasszeiten („Discharge time“) in zwei Gruppen auf:

- „Ambulation“, Zeit bis zum sicheren Stehen und Gehen und
- „Micturition“, Zeit bis zur Spontanmiktion

Leider sind die genannten Daten nicht aus allen Studien herausfilterbar, sodass teilweise für „Ambulation“ und „Micturition“ dieselben Zeiten aufgeführt sind oder für eines beider Ereignisse gar keine Daten vorhanden sind.

Dies mag daran liegen, dass in den einzelnen Studien

- als primärer Endpunkt das Stehen und Gehen angenommen und als Entlasskriterium ausreichend erachtet wurde
- als Endpunkt die komplette Rückbildung der motorischen Blockade angenommen wurde und Stehen/Gehen und/oder Miktion nicht weiter (Camponovo et al., 2014) wurden.

Unter den weiter oben genannten Überlegungen hinsichtlich der sicheren Entlassbarkeit von ambulanten Patienten, die kein erhöhtes Risikoprofil für postoperativen Harnverhalt aufweisen, kann man annehmen, dass jeweils die Zeiten bis zum sicheren Stehen und Gehen der wahren Entlasszeit entsprechen und eine Spontanmiktion bis zur Entlassung nicht abgewartet werden muss.

Einige Studien lassen sich aufgrund des Studiendesigns nicht zur Mittelwertbildung der Entlasszeit heranziehen. So verglichen Casati und Camponovo jeweils eine Dosis von 50mg Chlorprocain gegen Lidocain, respektive Bupivacain (Camponovo et al., 2014; Andrea Casati et al., 2006).

Andere Autoren nannten keine konkreten Zeiten bis zum Stehen und Gehen (Breebaart, Teune, Sermeus, & Vercauteren, 2014; Förster, Rosenberg, Harilainen, Sandelin, & Pitkänen, 2013; Vaghadia, Neilson, & Lennox, 2012).

Weitere Autoren testeten gänzlich andere – und damit hinsichtlich der Entlasszeit nicht vergleichbare – Dosen von Chloroprocain, darunter beispielsweise die in anderen Studien bereits als „no-effect“-Dosis beschriebenen 10mg (Kopacz, 2005).

Lässt man die oben aufgeführten Studien aus den genannten Gründen außer Acht, so kann man noch die folgende sieben Studien zur theoretischen Findung der mittleren Entlasszeit heranziehen und hiermit eine Sensitivitätsanalyse für Chloroprocain durchführen:

- Sell, 2008 (Sell et al., 2008)
- Lacasse, 2011 (Lacasse et al., 2011)
- Kouri & Kopacz, 2004 (Kouri & Kopacz, 2004)
- Vath & Kopacz, 2004 (Vath & Kopacz, 2004b)
- Warren & Kopacz, 2004 (Vath & Kopacz, 2004a)
- Yoos & Kopacz, 2005 (Yoos & Kopacz, 2005)
- Gonter & Kopacz, 2005 (Gonter & Kopacz, 2005)

Die Entlasszeiten (bis „Ambulation“) verhalten sich für die genannten Studien wie folgt:

Studie	Vath 2004	Warren, 2004	Gonter 2005	Kouri 2004	Yoos 2005	Sell 2008	Lacasse 2011
Zeit [min]	95	96	103	104	113	116	225

Tab.9 (Daten aus den jeweils genannten Studien)

Um keine allzu großen Datenverfälschungen zu erleiden werden jeweils der höchste und niedrigste Wert der Reihe als Ausreißer markiert und weggelassen:

Studie	Vath 2004	Warren, 2004	Gonter 2005	Kouri 2004	Yoos 2005	Sell 2008	Lacasse 2011
Zeit [min]	95	96	103	104	113	116	225

Tab.10 (Daten aus den jeweils genannten Studien)

Die mediane Entlasszeit beträgt 104 Minuten. Im Mittel (ohne Ausreißer) waren die Patienten nach 106 Minuten entlassbar. Dieser Wert wird in die vorher bereits genannte Sensitivitätsanalyse eingepflegt.

An übrigen Daten werden die UAW-Häufigkeiten aus der Arbeit von Camponovo et al., bzw. die Medikamentenpreise aus der vorherigen Sensitivitätsanalyse von Bupivacain übernommen.

Ausgehend von der bereits oben genannten Studie von Rätsch et al. (Rätsch et al., 2007) werden die jeweiligen Entlasszeiten für Bupivacain übernommen, bzw. für Chloroprocain eingepflegt.

Schon hier fällt auf, dass die zeitliche Differenz zu Prilocain sehr gering ist. Kritisch anzumerken ist hier allerdings, dass die Zeiten für Chloroprocain nur aus der oben beschriebenen Mittelung verschiedener Studien entstanden sind. Des Weiteren wird aus den genannten Gründen auf eine Unterscheidung zwischen Entlassfähigkeit aus dem Aufwachraum und Entlassfähigkeit nach Hause nicht weiter differenziert; eine Tatsache, die bei Rätsch et al. jedoch erfolgte.

Characteristic	AMP	BUP
Zeit bis zur Entlassfähigkeit [min]* aus dem Aufwachraum	106	150
Zeit bis zur Entlassfähigkeit [min]* nach Hause	106	407

Inkrementelle Zeit bis zur Entlassung aus dem Aufwachraum für AMP [min]**	-44
Incrementelle Zeit bis zur Entlassung aus nach Hause für AMP [min]**	-257

Tab.11

Hinsichtlich der aufgetretenen UAWs zeigt sich ein für Chloroprocain deutlich günstigeres Profil:

unerwünschte Ereignisse (UAW)	Ampres	BUP
Wahrscheinlichkeit für Hypotonie <85 mmHg (systolisch)	4,5%	5%
Wahrscheinlichkeit für Bradykardie <45 bpm	0%	3%
Wahrscheinlichkeit für Harnverhalt/Blasenentleerungsstörung***	0%	5%
Wahrscheinlichkeit für postoperative Übelkeit	0%	5%
Wahrscheinlichkeit für Kopfschmerzen	0%	5%
Wahrscheinlichkeit für Rückenschmerzen	0%	5%

Tab.12 (UAW-Häufigkeiten nach Camponovo et al., 2014 [Chloroprocain] & Rätsch et al., 2007 [Bupivacain])

Bis auf eine in 3 Fällen erfolgte Hypotonie blieb in der Studie von Camponovo die Applikation von 50 mg 2-Chloroprocain ohne Nebenwirkungen. Gleichzeitig beschreiben die Autoren für Bupivacain (10 mg, 0,5%ig) Hypotension nur in 1,6 % der Fälle. Dies mag dem kleinen Patientenkollektiv geschuldet sein, erscheint jedoch im Vergleich zu anderen Übersichtsarbeiten und dem eigenen klinischen Eindruck nicht valide.

Summary of treatment-related adverse events in Group C and Group B.

	Group C <i>n</i> = 66	Group B <i>n</i> = 64
Insufficient anaesthesia (<i>n</i> , %)	1 (1.5%)	3 (4.7%)
Bradycardia (<i>n</i> , %)	0 (0%)	1 (1.6%)
Foot cramps (<i>n</i> , %)	0 (0%)	1 (1.6%)
Headache (<i>n</i> , %)	0 (0%)	1 (1.6%)
Hypotension (<i>n</i> , %)	3 (4.5%)	1 (1.6%)
Injection site pain (<i>n</i> , %)	0 (0%)	1 (1.6%)
Pain during procedure at surgical site (<i>n</i> , %)	0 (0%)	1 (1.6%)

Data are presented as numbers (%).

Tab.13 (UAWs nach Camponovo et al., 2014)

Hier macht es Sinn mit „realistischeren“ Daten gemäß Rättsch et al. zu rechnen. Diese geben die behandlungsbedürftige Hypotonie-Rate mit immerhin 5 % und damit vergleichbar zur Chloroprocainapplikation an. Andere Autoren beschreiben bis zu 22% Hypotonie-Ereignisse in ihren Studien (A Casati et al., 1999). Diese Zahlen dürften nach heutiger Spinalanästhesietechnik und mittels Co-Loading jedoch deutlich zu unterbieten sein, sodass die oben genannten 5 % Hypotonie-Rate realistisch erscheinen.

Bei den Kosten ist angesichts der Tatsache, dass Chloroprocain in der jetzigen Form (ohne Sulfite oder Konservierungsstoffe) ein noch sehr neues Medikament am Markt ist, Folgendes in der Sensitivitätsanalyse zu berücksichtigen:

	Kosten/Einheit	Durchschnittliche Anzahl / Patient	Kosten / Patient
AMP	10,00 €	1	10,00 €
BUP	2,53 €	1	2,53 €

Tab.14

Neben den reinen Medikamentenkosten müssen die o.g. durch UAWs verursachten Kosten ebenfalls in die Überlegung mit einbezogen werden:

unerwünschte Ereignisse (UAW) und Kosten zur Beherrschung dieser

UAW	Management	Kosten / Einheit	Durchschnittliche Kosten / pro Patient für Amp	Durchschnittliche Kosten / pro Patient für BUP
Hypotension <85 mmHg (systolisch)	Ephedrin (3-30 mg i.v.)	7,51 €	0,34 €	0,38 €
Bradykardie <45 bpm	Glycopyrronium (0,3-0,6 mg i.v.)	10,66 €	0,00 €	0,27 €
Harnverhalt / Blasenentleerungsstörung	Einmal-Urinkatheter	1,00 €	0,00 €	0,05 €
Postoperative Übelkeit	Dexamethason (8 mg i.v.)	1,98 €	0,00 €	0,10 €
Kopfschmerzen	Paracetamol 500 mg	2,16 €	0,00 €	0,11 €
Rückenschmerzen	Paracetamol 500 mg	2,16 €	0,00 €	0,11 €

Tab.15

Betrachtet man nun die Gesamtkosten stellt sich der Vergleich zwischen Bupivacain und Chloroprocain folgendermaßen dar:

Kosten für AMP vs. BUP (ohne Arbeitskosten im Aufwachraum)	AMP	BUP
allgemeine Kosten	25,00 €	25,00 €
Kosten für Spinalanästhetikum	10,00 €	2,53 €
Kosten zur Therapie von UAW (potentielle Kosten)	0,34 €	1,01 €
gesamt	35,34 €	28,54 €

Inkrementelle Gesamtkosten für AMP vs. BUP pro Patient (→ Preisvorteil AMP)	
Inkrementelle Gesamtkosten für den Aufwachraum	-9,17 €
Inkrementelle Gesamtkosten für den nach-Hause-Entlass-Raum	0,00 €
Inkrementelle Gesamtkosten für die allgemeinen Kosten	0,00 €
Inkrementelle Gesamtkosten für das Spinalanästhetikum	7,47 €
Inkrementelle Gesamtkosten für unerwünschte Ereignisse	-0,67 €
Gesamtpreisvorteil von AMP über BUP	-2,37 €

Tab.16

Berücksichtigt man in der Berechnung die im Aufwachraum anfallenden Personalkosten nicht, so imponiert Chloroprocain deutlich teurer. Dies ist vor allem dem deutlich höheren Medikamentenpreis im Vergleich zu Bupivacain geschuldet. Die um knapp ein Drittel günstigeren Kosten potenzieller UAWs fallen hier noch nicht ins Gewicht.

Betrachtet man jedoch die inkrementellen Gesamtkosten so zeigt sich schon ohne Ansicht des daraus entstehenden Graphen ein – wenn auch geringer – Gesamtpreisvorteil von Chloroprocain i.H.v. 2,37 €.

Führt man die dazugehörige Sensitivitätsanalyse durch so ergibt sich folgender Graph:

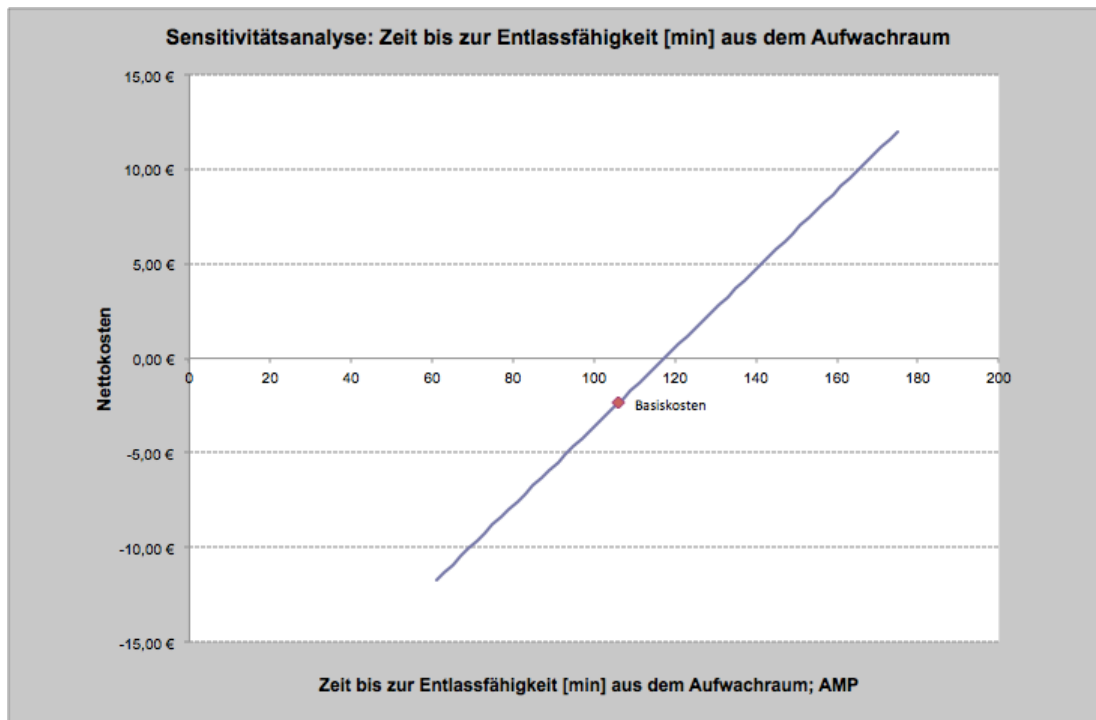


Abb.26 Sensitivitätsanalyse für Chloroprocain

Wie bereits bei Prilocain weiter oben angeführt zeigt sich auch hier ein linear ansteigender Graph. Analog zu Prilocain gilt: Je kürzer der Patient im Aufwachraum verweilt, desto größer ist die Kostenersparnis durch, bzw. trotz Einsatz des vermeintlich teureren Medikamentes. Erst ab 117 Minuten Aufwachraum-Zeit steigen die ehemals im negativen Bereich der y-Achse befindlichen Nettokosten in positive Dimensionen: Der Einsatz von Chloroprocain wird dann also teurer im Vergleich zu Bupivacain.

Orientierend an den errechneten Mittelwerten der in die Überlegung einbezogenen Studien des Reviews von

(Ghisi & Bonarelli, 2015) lässt sich ablesen, dass in 6 von 7 Studien die Patienten unterhalb von 117 Minuten Aufwachraum-Zeit sicher stehend und gehend („ambulation“) und damit entlassbar waren. Einzig in der Studie von Lacasse (Lacasse et al., 2011) liegt die dokumentierten Zeiten deutlich über den ökonomisch noch günstigen 117 Minuten.

Betrachtet man diese Studie jedoch genauer, so lässt sich zum Einen feststellen, dass eines der Entlasskriterien die willkürliche Miktion war – ein bereits weiter oben strittig diskutiertes Kriterium, das – ein bestimmtes Patientenkollektiv vorausgesetzt – eher zur Verlängerung der Aufwachraum-Zeiten beizutragen scheint und keine Verbesserung der Patientensicherheit erzielt.

Einschränkend muss man feststellen, dass Lacasse ambulante Operationen in seine Studie einschloss, bei denen aus operativen Gründen bereits ein hohes Risiko für einen postoperativen Harnverhalt besteht (urogenitale Operationen, anorektale Chirurgie). Daher ist das Bestehen auf die erfolgte Miktion in diesem Zusammenhang sicher ein sinnvolles Entlasskriterium, schmälert jedoch aber die Vergleichbarkeit mit anderen Studien, wenn der primäre Endpunkt der (schnellen) Entlassbarkeit betrachtet werden soll, bzw. genau diese Tatsache für Chloroprocain nachzuweisen versucht wird.

Des Weiteren wird die von Lacasse dokumentierte Zeit gemessen ab Beginn der Spinalanästhesie bis zur Erfüllung sämtlicher Entlasskriterien; d.h. hier ist die OP-Dauer (im Mittel mit knapp 20 Minuten angegeben), sowie sämtliche operative und anästhesiologische Vor- und Nachbereitungen ebenfalls Bestandteil der Zeitspanne.

Durch diese beiden genannten Tatsachen erklärt sich die im Verhältnis zu den anderen Studien ungewöhnlich lang bezifferte Aufwachraum-Zeit.

5. Diskussion

Das ideale Medikament zur Spinalanästhesie zeichnet sich aus durch:

- schnelle Anschlagszeit
- schnelles Abklingen der Wirkung und rasche Entlassfähigkeit
- individuell an die operativen Gegebenheiten anpassbare, bzw. vorhersagbare Wirkdauer
- organunabhängige Metabolisierung und fehlende, bzw. minimale Nebenwirkungen
- niedrige Kosten

5.1 Anschlagszeit

Sowohl Prilocain als auch Chloroprocain sind sicherlich weit davon entfernt den Titel als das ideale Medikament für Spinalanästhesien zugesprochen zu bekommen, jedoch sind sie eine sinnvolle und folgerichtige Weiterentwicklung des altbewährten Bupivacain und haben einige auch unter ökonomischen Gesichtspunkten sehr interessante Eigenschaften.

Hinsichtlich der Anschlagszeit konnte in diversen Studien nachgewiesen werden, dass Prilocain und Chloroprocain in ihrem Wirkeintritt im Vergleich zu Bupivacain nicht langsamer sind (Camponovo et al., 2014; Rättsch et al., 2007).

Bedingt durch das sterile Vorgehen und weitere Determinanten ist der Zeitaufwand für die Durchführung einer Spinalanästhesie – Lagerung des Patienten, steriles Abwaschen, Erfolgskontrolle (Warm-Kalt-Diskrimination, sensorische/motorische Blockade), endgültige operative Lagerung ggf. erst nach Fixierung der Spinalanästhesie – größer als bei der Durchführung von Allgemeinanästhesien.

Liu et al. konnten dies bereits 2005 in einer Metaanalyse zeigen, in die randomisierte Studien eingeschlossen wurden mit einem Gesamtvolumen von 1300 Patienten. Die anästhesiespezifische Einleitungszeit („induction time“) war bei Spinalanästhesien signifikant ($p=0,0001$) höher (17,9 min im Mittel) als bei Allgemeinanästhesien (7,8 min im Mittel) (Liu, Strodtbeck, Richman, & Wu, 2005).

Im Hinblick auf die u.a. in der S1-Leitlinie ganz klar formulierten Handlungsempfehlungen (K.- Kerwat et al., 2014; K. Kerwat & Wulf, 2013)

bezüglich Patientensicherheit und Hygiene wird an diesem Punkt auch keine zeitliche Verbesserung im Vergleich zu Allgemeinanästhesien möglich sein, ohne nicht leitliniengerecht und dem Facharzt-Standard entsprechend zu handeln. Mitunter ist dies einer der zahlreichen Gründe, weswegen ambulant durchgeführte Spinalanästhesien so selten sind.

5.2 Wirkungsauflösung; Entlassfähigkeit von Patienten

Hinsichtlich der schnellen Entlassfähigkeit zeigt die o.g. Studie von Liu etwas auf, das sich auf den ersten Blick nicht in Einklang bringen lässt mit dem Ziel der vorliegenden Inauguraldissertation. Er beschreibt nämlich bereits im einleitenden Abstract der Veröffentlichung, dass Spinalanästhesien (und regionalanästhesiologische Verfahren, die in dieser Arbeit ebenfalls Gegenstand der Untersuchung waren) im Vergleich zu Allgemeinanästhesien nicht in der Lage waren die Gesamtaufenthaltsdauer von Patienten im „Ambulatorium“ zu verkürzen. Im Gegenteil: Liu weist sogar eine um 34 Minuten verlängerte Zeitspanne für den Verbleib im Ambulatorium nach Spinalanästhesien nach. Einschränkend hierzu muss konstatiert werden, dass das im Deutschen gebräuchliche „Ambulatorium“ oder der „Aufwachraum“ im angloamerikanischen Raum sich häufig aus mehreren Räumlichkeiten zusammensetzt. So wird auch in der Studie von Liu unterschieden zwischen einer „PACU“ – einer „post-anesthesia-care-unit“, die am ehesten mit dem deutschen Aufwachraum vergleichbar ist – und der „ASU“, der „ambulatory surgical unit“, für die es im medizinischen Raum in Deutschland kein Äquivalent zu geben scheint. Während die PACU ein vorgeschalteter („stage 1 recovery“) Aufwachraum zu sein scheint, in den alle Patienten postoperativ zunächst einmal transferiert werden, gelangen in die ASU (= „stage 2 recovery“) die ambulanten Patienten zwecks weiterer Überwachung und schließlich Entlassung.

Stationäre Patienten erreichen ihre Ziel-/Ursprungsstation via PACU.

Vergleicht man in der Übersichtsarbeit von Liu nun die klassischen Aufwachraumzeiten (= PACU-time) so lässt sich kein signifikanter Unterschied feststellen (56,1min für Spinal- und 51,9min für Allgemeinanästhesien; $p=0,91$). Des Weiteren ist an der verlängerten Aufenthaltsdauer der in diese Metaanalyse eingeschlossenen Patienten anzumerken, dass Spinalanästhesien z.T. mit

Bupivacain durchgeführt wurden.

Außerdem wurden in 60% (9 von 15 Studien mit Spinalanästhesien innerhalb der Metaanalyse) zusätzlich zum Spinalanästhetikum noch Adjuvantien (Epinephrin, Fentanyl, Sufentanil) mit dem Ziel einer Wirkungsverlängerung eingesetzt.

Ebenfalls anzumerken – dies jedoch der Eigenschaft einer Metaanalyse geschuldet die zahlreiche z.T. unterschiedliche Studien vereint – sind die aufgeführten Entlasskriterien sehr inhomogen.

Während weiter oben in dieser Dissertation die Frage nach zu erfolgreicher Miktion als Entlasskriterium für ambulante Patienten diskutiert wurde, so finden sich in der Metaanalyse von Liu hierauf nur in fünf von 15 Studien Hinweise. Vielmehr werden als Entlasskriterien teilweise modifizierte Aldrete-Scores verwandt (gerade bei Entlassung aus PACU), die jedoch keinerlei Hinweis auf eine Miktion geben. Aufgrund der Uneinheitlichkeit der Entlasskriterien sind die resultierenden Zeiten und Daten nur eingeschränkt vergleichbar.

Andere Autoren haben – mit scheinbar weit präziseren Einzelstudien – zeigen können, dass die Wirkungsauhebung von Prilocain rasch erfolgt und in einer gegenüber Bupivacain signifikant verkürzten Aufwachraumzeit resultiert (Bupivacain 407 min vs. Prilocain 308 min.; $p < 0,05$; Rättsch et al., 2007). Gleiches gilt für den Einsatz von Chloroprocain (Chloroprocain 150 min vs. Bupivacain 325 min; $p = 0,000$; Camponovo et al., 2014).

5.3. Anpassbare Wirkdauer

Ein kurzwirksames, bzw. in der Wirkdauer anpassbares Spinalanästhetikum mag verlockend für den ambulanten Bereich klingen, jedoch muss man sich bewusst sein, dass sich Verzögerungen sowohl durch die Operateure (zu spätes Erscheinen), bzw. die Operation (komplexer als gedacht) ergeben können. Zusätzlich spielen eine Vielzahl von anderen – möglicherweise noch weniger vorhersagbaren – Dingen eine Rolle bei zeitlichen Verzögerungen im OP-Alltag (fehlendes Instrumentarium, fehlende zusätzliche OP-Pflege als „Springer“ im OP-Saal).

Dann ist es zwar angenehm zu wissen, dass die neuen Spinalanästhetika eine dosisabhängige Wirkdauer haben; doch meist treten diese unvorhersagbaren

Verzögerungen erst nach spinaler Punktion ein. Nachdem die Spinalanästhesie meistens eine einmalige Punktion und keine kontinuierliche Analgesie – wie beispielsweise bei einer Epiduralanästhesie möglich – ist stellt sich die Frage nach einer Wirkverlängerung aufgrund unvorhergesehenen Verzögerungen nicht.

Bereits Casati beschreibt in seiner Arbeit aus 2006 einen dosisabhängigen Effekt für Chloroprocain.

	Chlor-30 (n = 14)	Chlor-40 (n = 15)	Chlor-50 (n = 15)	P value
Spinal block resolution (min)	60 (41–98)	85 (46–141)*	97 (60–169)*	0.001
Toe proprioceptive sensation (min)	70 (41–123)	90 (55–150)	97 (65–196)*	0.026
Unassisted ambulation (min)	85 (45–198)	180 (72–281)*	185 (90–355)*	0.003
Spontaneous voiding (min)	182 (120–267)	198 (123–271)	203 (102–394)	0.155
Home discharge (min)	182 (120–267)	198 (123–271)	203 (102–394)	0.155

Group Chlor-30 (n = 14) received 30 mg 2-chloroprocaine IT; group Chlor-40 (n = 15) received 40 mg 2-chloroprocaine IT; group Chlor-50 (n = 15) received 50 mg chloroprocaine IT

*P < 0.05 versus Chlor-30.

Tab.17 (Daten aus Andrea Casati et al., 2006)

Hier konnte mit deutlicher Signifikanz ($p < 0,05$) nachgewiesen werden, dass die Aufhebung der Spinalanästhesie („spinal block resolution“) bei Applikation von 30mg Chloroprocain (Chlor-30-Gruppe) schneller erfolgt als bei Applikation von 50mg Chloroprocain (Chlor-50-Gruppe). Auch das propriozeptive Gefühl im Fuß („toe proprioceptive sensation“) trat – ebenfalls signifikant ($p > 0,05$) – bei höherer Chloroprocaindosierung später ein.

Auch Smith et al. konnten einen dosisabhängigen Effekt bis zur kompletten Rückbildung der Spinalanästhesie in ihrer Arbeit nachweisen (Smith, Kopacz, & McDonald, 2004).

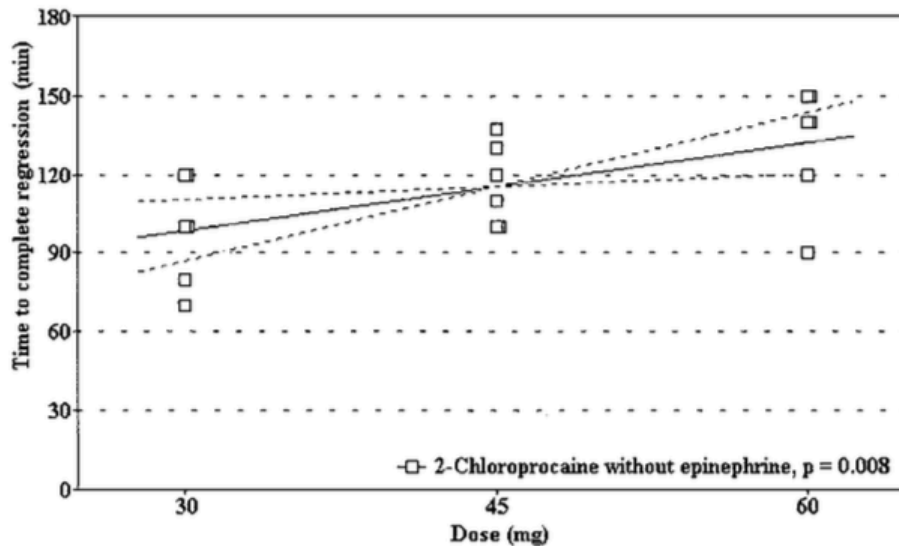


Abb.27 (aus Smith et al., 2004)

Ihre Ergebnisse können als Hilfestellung bei der Dosisfindung für ambulante Patienten genutzt werden.

Für Prilocain finden sich ähnliche Nachweise einer dosisspezifischen Wirkdauer in der Literatur. So beschrieben Camponovo et al. 2010 in einer prospektiven Untersuchung mit verschiedenen Wirkdosen von Prilocain, dass 13 % der Patienten die 40 mg Prilocain (isobar) intrathekal erhielten trotz initial gut ausgeprägter Spinalanästhesie bis zum Ende der Operation zusätzliche Analgesie zur Toleranz derselben benötigten. In der Gruppe der Patienten, die 60 mg Prilocain (hyperbar) erhielten war dies in keinem der Fälle nötig. Diese Tatsache wurde ganz klar in Zusammenhang gebracht mit der Zeit zwischen spinaler Injektion und OP-Dauer. Ganz klar dargestellt wurde, dass die Spinalanästhesie bei Anlage zwar suffizient wirkte, aufgrund der verlängerten OP-Zeit jedoch ihre Wirkung verlor.

5.4 Metabolisierung, Nebenwirkungen

Bedingt auch durch eine immer besser werdende medizinische Versorgung und das damit gestiegene Lebensalter befinden wir uns in Deutschland – grob pauschalierend gesagt in westlichen Industrienationen – in einer immer älter werdenden Gesellschaft.

Das statistische Bundesamt hat Anfang April 2015 in seiner 13. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung ganz klar aufgezeigt, in welche Richtung sich die Bevölkerungsstruktur im Sinne der oft zitierten Alterspyramide im Laufe der nächsten Jahrzehnte verändern wird, bzw. sich in der Vergangenheit schon verändert hat.

Altersaufbau der Bevölkerung in Deutschland

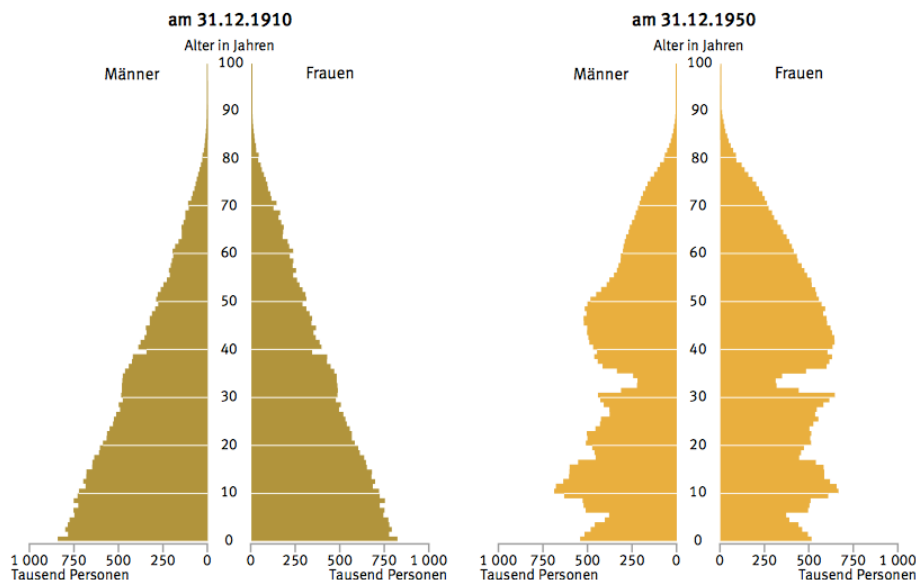


Abb.28 (Quelle Statistisches Bundesamt)

Das so genannte Medianalter, welches die Gesamtbevölkerung in eine jüngere und eine ältere Hälfte teilt ist – ausgehend von 1950 – von ursprünglich 35 Jahren über 40 Jahre (2000) auf 45 Jahre (2016) angestiegen. Für 2060 wird ein Medianalter von knapp 51 Jahren prognostiziert.

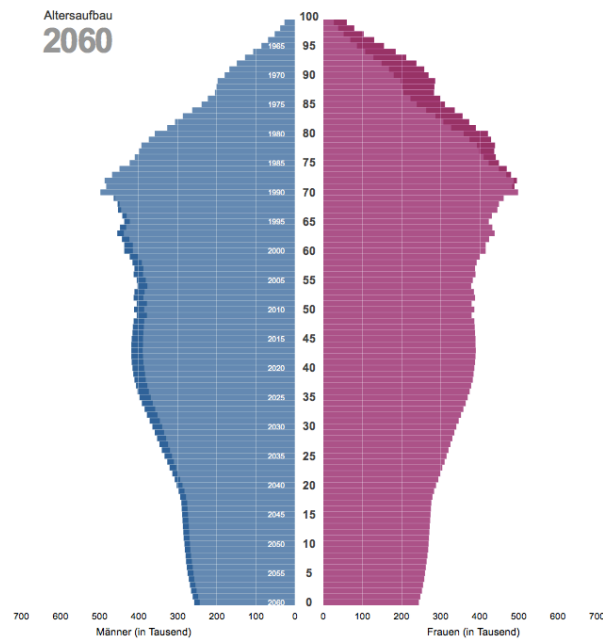


Abb.29 (Quelle Statistisches Bundesamt)

Der Anteil der Betagten und Hochbetagten an der Gesamtzahl der Patienten steigt also kontinuierlich an.

Nachdem medizinische Errungenschaften weiter voranschreiten werden auch diese (hoch-)betagten Menschen möglicherweise bei ambulant tätigen Ärzten als Patienten vorstellig.

Bei fortschreitender Alterung der Gesellschaft nimmt auch der Anteil der chronisch Kranken, bzw. Multimorbiden insgesamt zu. In einer kleineren retrospektiven, deskriptiven Übersichtsarbeit stellt der allgemeinmedizinische Kollege van den Bussche bereits 2004 fest, dass über 62 % aller in seine Studie eingeschlossenen Personen das Merkmal „multimorbide“ erfüllen. Ausgehend vom Vorliegen von drei chronischen Erkrankungen – aus einer Liste von >40 chronischen Erkrankungen –, die in drei von vier Jahresquartalen des untersuchten Jahres in einem Patienten vorgelegen haben mussten, wurde dieser Patient als multimorbide bezeichnet.

In der Literatur spricht man häufig auch schon beim Vorliegen von nur zwei chronischen Erkrankungen von einer Multimorbidität. Legt man diesen Maßstab an die Untersuchung von van den Bussche an, so wären allerdings 73% aller Patienten als multimorbide zu bezeichnen (van den Bussche & Schäfer, 2012).

Nachdem im Rahmen von multimorbiden Erkrankungen einzelne Organsysteme in ihrer Funktion zum Teil erheblich eingeschränkt sind, muss dies bei der Anwendung von Medikamenten für diese Patientengruppen ebenfalls berücksichtigt werden.

Chlorprocain wird im Plasma durch die Pseudocholinesterase in pharmakologisch inaktive Abbauprodukte hydrolysiert.

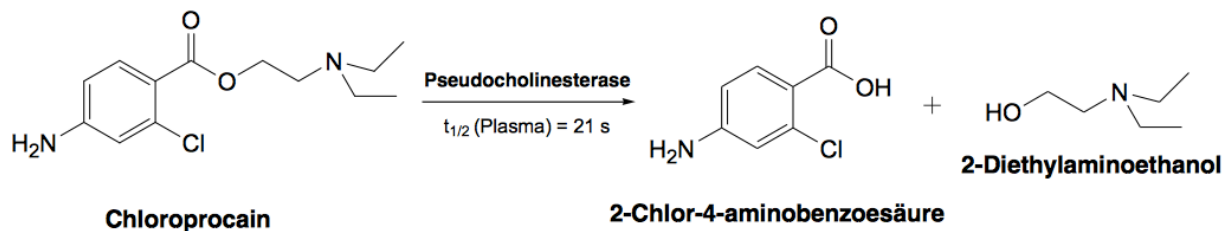


Abb.30 (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Christian Asche; Apotheker; Unterlüß)

Nachdem die Aktivität der Pseudocholinesterase bei schweren Lebererkrankungen oder im Rahmen einer Schwangerschaft deutlich reduziert sein kann, gilt es dies beim zu narkotisierenden ambulanten Patientengut besonders zu beachten und im Rahmen der Prämedikation nach möglichen Hinweisen zu suchen.

Auch die Einnahme bestimmter Medikamente wie Neostigmin und Pyridostigmin (im Rahmen einer Myasthenia gravis), Bambuterol (bei Patienten mit COPD) oder Metoclopramid kann die Pseudocholinesteraseaktivität beeinträchtigen.

Deshalb ist gerade auch bei ambulanten Patienten bei denen eine Spinalanästhesie mittels Chlorprocain angedacht ist eine gewissenhafte Medikamentenanamnese essentiell wichtig.

Die beiden bei der Hydrolyse entstehenden Abbauprodukte werden über die Niere in den Harn ausgeschieden (Fachinformation; Fa. Sintetica, 2015).

Der Abbau von Prilocain erfolgt mittels Hydroxylierung und Hydrolyse der Amidbindung in der Leber. Bei Prilocain findet jedoch auch – untypisch für Aminoamide – eine extrahepatische Metabolisierung in Lunge und Niere statt.

Beim Abbau entstehen Ortho-Toluidin und N-n-Propylalanin. Ersteres ist ein starkes Oxidationsmittel für das im Hämoglobin gebundene sauerstoff-affine 2-wertige Eisen welches zu MetHb oxydiert wird, was eine deutlich verringerte Sauerstofftransportkapazität zur Folge hat. Resultat ist ein gestörter Sauerstofftransport in die Zellen.

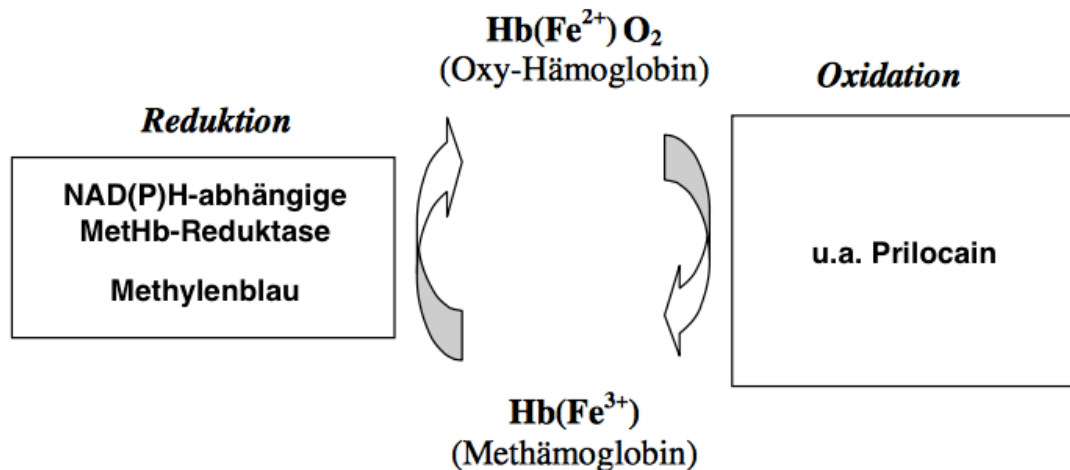


Abb.31 (modifiziert nach Deppe, 2009)

Körpereigene Reduktasen verhindern im Normalfall eine Methämoglobinämie. Relevante MetHb-konzentrationen werden erst bei Prilocain-Plasmaspiegeln jenseits von 600-800mg erreicht (Jankovic, 2007).

Gerade bei einem noch nicht ausgereiften Enzymsystem und in Umstellung begriffenem Hämoglobin (von fetalem Hämoglobin F zu adultem Hämoglobin A_{1/2}) bei Kindern ist die Methämoglobinämie eine jedoch nicht zu unterschätzende Gefahr. Entsprechend ist eine Anwendung von Prilocain intrathekal bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen, bei Neugeborenen unter 6 Monaten sogar kontraindiziert.

Das Ausmaß einer MetHb-Bildung zeichnet sich durch eine große interindividuelle Variabilität aus. Vasters et al. konnten jüngeres Alter und steigende Applikationsdosen von Prilocain als wichtigste Prognosefaktoren bei der MetHb-Bildung herausstellen (Vasters et al., 2006).

Ältere Patienten, die für Symptome einer Methämoglobinämie anfälliger wären, schienen weniger MetHb zu bilden.

Im Gegensatz zu oben beschriebenen Überlegungen zur MetHb-Bildung und den Besonderheiten im Kindesalter besteht keine Anwendungsbeschränkung für den topischen Einsatz von sog. EMLA-Pflastern, die in vielen Kliniken im pädiatrischen oder anästhesiologischen Bereich standardmäßig zur Analgesie vor Punktionen o.Ä. eingesetzt werden.

EMLA-Pflaster werden laut eines Review aus 2014 als sehr sicher eingeschätzt. Hier konnte nach Analyse von 12 Studien gezeigt werden, dass die Mischung aus Lidocain und Prilocain kein großes Nebenwirkungspotenzial hat. Insgesamt finden sich nur 12 Fallberichte über systemische Toxizität durch EMLA-Pflaster; in 9 Fällen handelt es sich um pädiatrische Patienten (Tran & Koo, 2014).

Stellt man die weiteren bereits oben angesprochenen und von Rättsch et al. respektive Camponovo et al. diskutierten UAWs von Chloroprocain und Prilocain gegenüber und vergleicht diese mit den UAWs von Bupivacain so lässt sich feststellen, dass

- Chloroprocain vs. Bupivacain hinsichtlich aller UAWs eine gleich hohe (Hypotonie) geringere (restliche UAWs) Wahrscheinlichkeit aufweist
- Prilocain vs. Bupivacain nur hinsichtlich Hypotonie und Blasenentleerungsstörungen eine geringere Wahrscheinlichkeit an UAWs aufweist, während die Wahrscheinlichkeiten für Bradykardie, PONV, postpunktions-Kopfschmerzen und Rückenschmerzen für Prilocain jeweils höher ausfallen als für Bupivacain
- Chloroprocain vs. Prilocain hinsichtlich Hypotonie zwar eine höhere Inzidenz aufweist, Chloroprocain jedoch keinerlei weiteren UAWs im Vergleich aufzuweisen scheint.

unerwünschte Ereignisse (UAW)	BUP	PRI	AMP
Wahrscheinlichkeit für Hypotonie <85 mmHg (systolisch)	5%	3%	4,5%
Wahrscheinlichkeit für Bradykardie <45 bpm	3%	10%	0%
Wahrscheinlichkeit für Harnverhalt/Blasenentleerungsstörung***	5%	0%	0%
Wahrscheinlichkeit für postoperative Übelkeit	5%	10%	0%
Wahrscheinlichkeit für Kopfschmerzen	5%	15%	0%
Wahrscheinlichkeit für Rückenschmerzen	5%	10%	0%

Tab.18 (Vergleich der Inzidenzen von UAWs; Daten aus Rättsch et al., 2007 [Bupivacain & Prilocain] & Camponovo et al., 2014[Chloroprocain])

Besonders hervorzuheben bei den UAWs sind die zu Beginn dieser Arbeit bereits beschriebenen transient neurologischen Symptome. Mehrere Autoren konnten nachweisen, dass diese – gerade in den Anfängen der Spinalanästhesien – gefürchtete Komplikation, für die es immer noch keine valide Erklärung gibt, nicht mit Chloroprocain oder Prilocain vergesellschaftet ist (Goldblum & Atchabahan, 2013; Hampl et al., 1998; Sell et al., 2008). Dies weder kurzfristig nach Anlage der Spinalanästhesie, noch mittelfristig nach 24 Stunden als auch nicht im telefonischen 7-Tages-Follow-up.

Beeindruckend ist auch die Schilderung von König & Ruzicic, die attestieren, 5000 Spinalanästhesien mit Prilocain durchgeführt zu haben ohne über eine einzige TNS berichten zu können (König & Ruzicic, 1997).

5.5. Kosten

Spätestens seit der Einführung der DRG-Pauschale ist klar geworden, dass Krankenhäuser auch Unternehmen sind, bzw. ökonomisch so zu betrachten und zu führen sind, um Bestand zu haben.

Vor diesem Hintergrund ist es nur realistisch, ein ökonomisches Anästhesieverfahren zu favorisieren, bzw. sich grundlegend Gedanken zu machen wie man Prozessabläufe im Fachgebiet optimieren kann.

Die oben genannten Spinalanästhetika scheinen nach allem oben Diskutiertem schnell und vorhersagbar kurz (dosisabhängig) zu wirken und nebenwirkungsarm zu sein.

Betrachtet man den Einsatz von Prilocain und Chloroprocain unter ökonomischen Gesichtspunkten lässt sich Folgendes feststellen:

Die Anschaffungskosten der beiden jeweiligen Medikamente sind deutlich teurer als der Einsatz von Bupivacain.

- Bupivacain 2,53€/Amp.
- Prilocain 4,86€/Amp. = 192% von Bupivacain
- Chloroprocain 10€/Amp. = 395% von Bupivacain / 205% v. Prilocain

Aus praktischen Gründen erfolgt hier der Vergleich der Ampullenpreise.

Während der Ampullenpreis von Prilocain knapp doppelt so teuer ist im Vergleich zu Bupivacain, kostet die Ampulle Chloroprocain aktuell fast vier Mal so viel wie eine Ampulle Bupivacain und ist knapp doppelt so teuer wie Prilocain.

Aus den Studien von Kopacz et al. weiß man, dass die no-effect-Dosis für Chloroprocain im Bereich 10-20mg liegt (Kopacz, 2005); Analgesie für gute OP-Bedingungen ist erst möglich ab 35-45mg Applikationsdosis.

Nimmt man im Mittel 40mg pro Patient an, verbleiben 10mg Rest in der Ampulle. Würde man in vier OP-Sälen parallel ambulante Spinalanästhesien durchführen, so könnte man die dabei anfallenden Reste zeitnah nutzen, um mit vier Ampullen Chloroprocain bei insgesamt fünf Patienten eine Spinalanästhesie durchzuführen und hätte die Kosten einer Ampulle gespart.

Nachdem der in der Ampulle verbleibende Rest bei Chloroprocain nur sehr gering ist und man die parallele Spinalanästhesie-Narkose in vier OP-Sälen in einem rein ambulanten Setting und den damit verbundenen Organisationsaufwand durchaus in Frage stellen kann scheint dieses Procedere zumindest für Chloroprocain fragwürdig.

Weitere hygienische Bedenken ergeben sich aus der Frage, wie lange vier angebrochene Ampullen Chloroprocain sicher gelagert werden können, bis deren Inhalt für eine weitere Spinalanästhesie verwandt wird. Gerade im Umgang mit Spinalanästhesien sind die Anforderungen an steriles Arbeiten sehr hoch angesetzt (K.- Kerwat et al., 2014).

Bei Prilocain ist für diesen ökonomischen Ansatz das Verhältnis zwischen benötigter Dosis zum Ampulleninhalt besser. Von 100mg Ampulleninhalt benötigt man nur etwas mehr als die Hälfte zur Durchführung einer suffizienten Spinalanästhesie (60mg).

Hier wäre das Sammeln und die anschließende Verwendung der Reste für eine erneute Spinalanästhesie mit deutlich weniger organisatorischem Aufwand verbunden. Rechnerisch alle 1,5 Spinalanästhesien hätte man genug Wirkstoff für eine zusätzliche Spinalanästhesie übrig und könnte mit drei Ampullen insgesamt fünf Spinalanästhesien durchführen.

Die o.g. Überlegungen hinsichtlich hygienischem Arbeiten gelten hier natürlich ebenfalls.

Gerade im rein ambulanten Bereich der Anästhesie wo aus ökonomischen Gründen Ampulleninhalte durchaus auch auf mehrere Patienten aufgeteilt werden ist hier sicher noch eine gewisse Steigerung der Effizienz möglich da nicht jeder Patient die in einer Ampulle benötigte Menge an Wirkstoff benötigt. Dabei gilt es gleichzeitig auf die korrekte Umsetzung hygienischer Vorschriften zu achten, um eine Ökonomisierung nicht zu Lasten der Patientensicherheit zu erreichen.

5.5.1 Die Rolle der Sensitivitätsanalyse

Betrachtet man also nur die tatsächlichen Medikamentenkosten, so sind die neueren Spinalanästhetika aus ökonomischen Überlegungen heraus dem Bupivacain deutlich unterlegen.

Führt man jedoch eine Sensitivitätsanalyse durch (siehe 4.3.) so zeigt sich, dass sich Verhältnisse durch den Einsatz sowohl von Prilocain als auch von Chloroprocain doch nicht so klar wie zunächst angenommen darstellen.

Patienten, die eine Spinalanästhesie mit Prilocain/Chloroprocain erhalten, können den Aufwachraum deutlich schneller verlassen (im Mittel bereits nach 105 Min vs. 180 Min mit Bupivacain). Hieraus resultiert eine bessere Auslastung des Aufwachraums; auf dem vorzeitig durch Entlassung nach Prilocain-/Chloroprocain-Spinalanästhesie freigewordenen Aufwachraum-Platz kann bereits ein neuer Patient postoperativ betreut werden. Dadurch können pro Tag mehr Patienten behandelt werden; die Fallzahlen steigen; und damit der betriebswirtschaftliche Umsatz.

An den oben aufgeführten Sensitivitätsanalysen lässt sich gut ablesen – dass trotz höherer Medikamentenkosten – Patienten mit Prilocain-/Chloroprocain-Spinalanästhesie länger im Aufwachraum verweilen könnten, bis der wirtschaftliche Vorteil der durch die verkürzte Aufwachraum-Zeit entsteht sich im Vergleich zu Spinalanästhesien mit Bupivacain egalisiert.

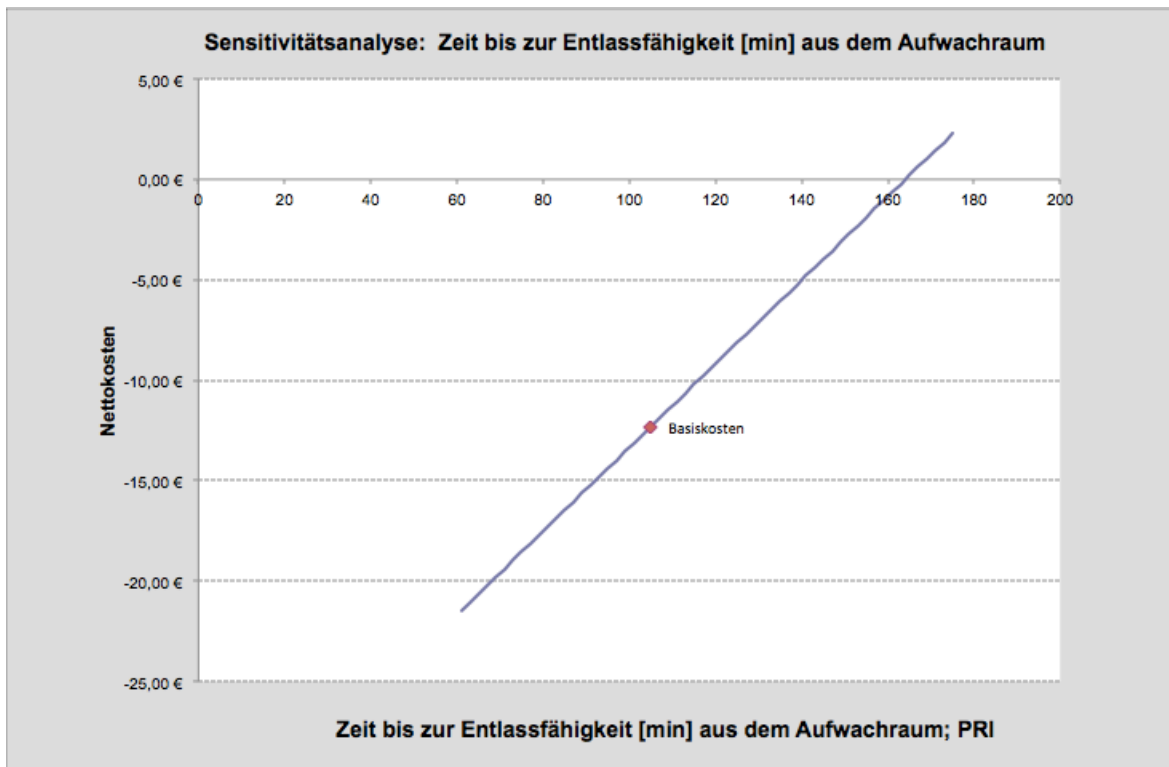


Abb.17 Sensitivitätsanalyse für Prilocain

Erst ab einer Verweildauer im Aufwachraum von 164 Minuten verliert Prilocain seinen wirtschaftlichen Vorteil und die errechneten Nettokosten wandeln sich vom Negativen ins Positive.

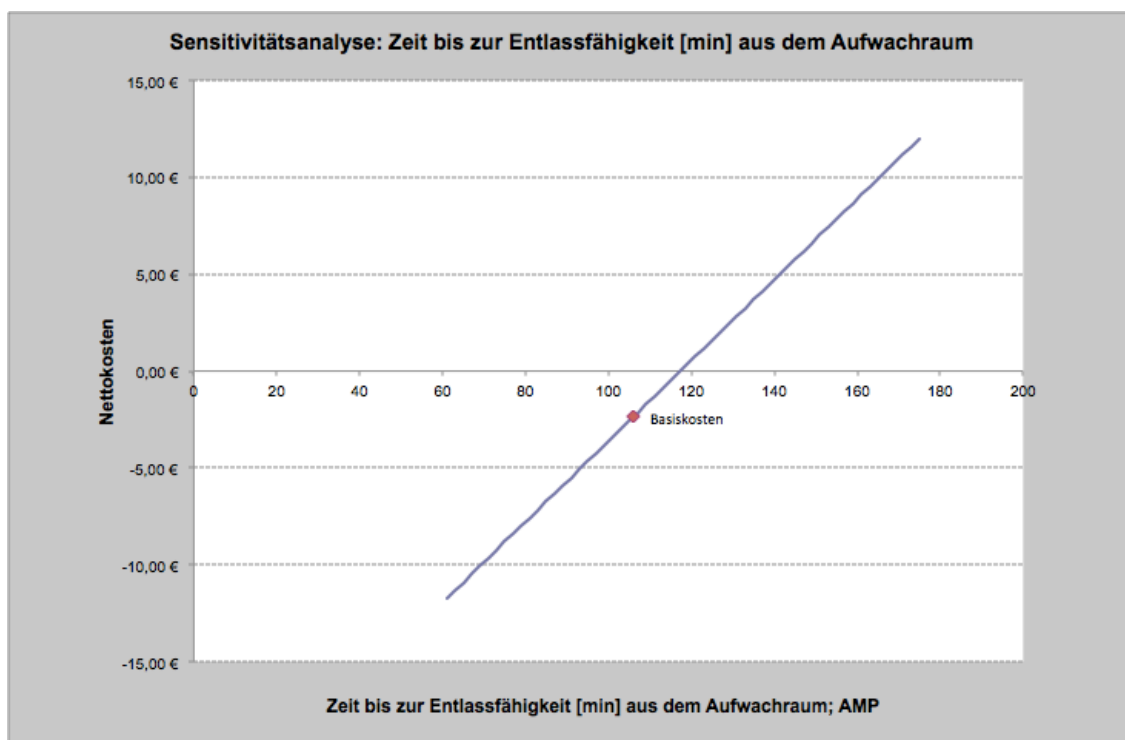


Abb.26 Sensitivitätsanalyse für Chloroprocain

Ähnlich verhält es sich mit Chloroprocain: Je kürzer der Patient im Aufwachraum verweilt, desto größer ist die Kostenersparnis durch, bzw. trotz Einsatz des vermeintlich teureren Medikamentes. Erst ab 117 Minuten Aufwachraum-Zeit steigen die ehemals im negativen Bereich der y-Achse befindlichen Nettokosten in positive Dimensionen: Der Einsatz von Chloroprocain wird dann also teurer im Vergleich zu Bupivacain.

5.5.2 Szenarien

Projiziert man die angenommenen Aufwachraum-Entlasszeiten (105 Min für Prilocain / Chloroprocain, 180 Min für Bupivacain; vgl. Rätsch et al., 2007) auf die Auslastung eines klinischen Aufwachraumes, der mit maximal acht Bettplätzen ausgestattet ist so lassen sich über den Tag verteilt folgende Szenarien graphisch darstellen:

5.5.2.1 Szenario 1

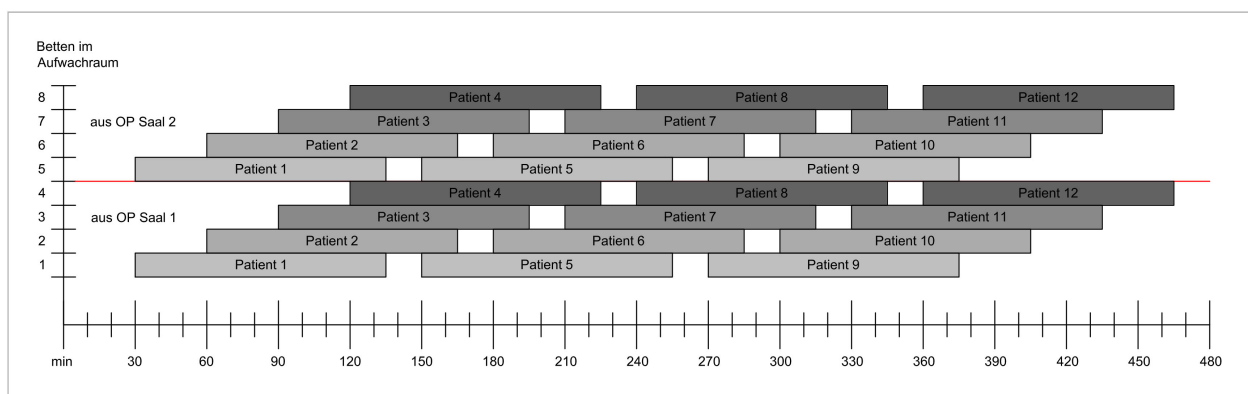


Abb.34 (30 Min OP-Zeit; 105 Min Aufwachraum-Zeit)

Bei diesem Szenario ist die OP-Dauer mit 30 Min und eine anschließende Aufwachraum-Zeit mit 105 Min (Prilocain/Chloroprocain) auf dem Graphen aufgetragen.

Realistischerweise wird der Aufwachraum mit ambulanten Patienten aus unterschiedlichen OP-Sälen belegt. Um Abläufe maximal effektiv zu gestalten kommen Patient 1 und Patient 2 (Patient 3 und Patient 4,.....) nach gleich kurzer OP (30 Min) gleichzeitig im Aufwachraum an und verlassen diesen ebenfalls gleichzeitig.

Nach einem anfänglichen „Leerlauf“ von 30 Min füllt sich der Aufwachraum mit steigender Zeit. Maximal sind acht Patienten dort gleichzeitig zu betreuen. Ab Minute 375 leert sich der Aufwachraum kontinuierlich, sodass immer weniger Patienten zu betreuen sind der Aufwachraum nach 480 Min (ein Arbeitstag) zeitgerecht geschlossen werden kann. An einem Arbeitstag können auf diese Weise 24 Patienten narkotisiert, operiert und postoperativ betreut werden.

5.5.2.2 Szenario 2

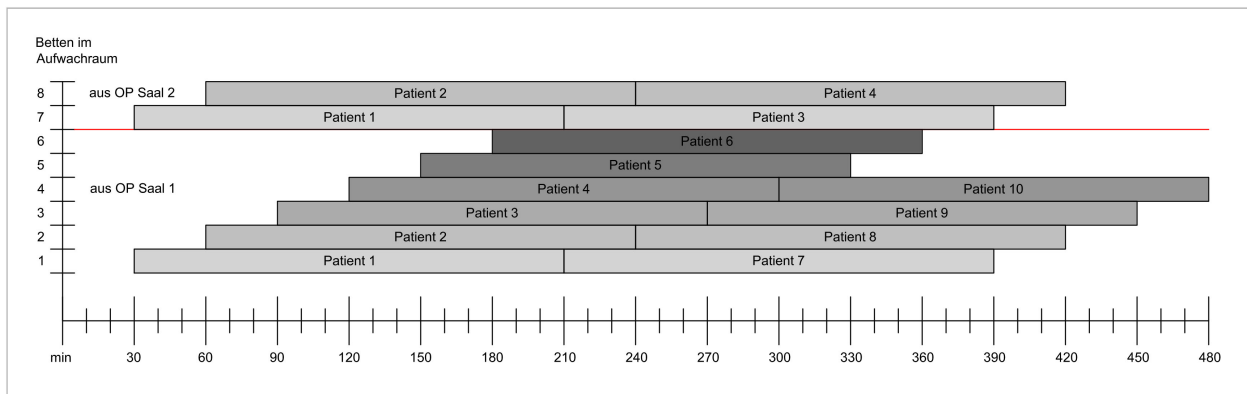


Abb.35 (30 Min OP-Zeit; 180 Min Aufwachraum-Zeit)

In diesem Szenario wird von gleich kurzer OP-Dauer wie in Szenario 1 ausgegangen, allerdings erfolgt hier der Einsatz von Bupivacain zur Spinalanästhesie mit einer daraus resultierenden Aufwachraum-Zeit von 180 Minuten.

Auch hier wird der Aufwachraum realistischerweise mit ambulanten Patienten aus unterschiedlichen OP-Sälen belegt und um Abläufe maximal effektiv – und vor allem vergleichbar mit den übrigen Szenarien – zu gestalten kommen Patient 1 und Patient 2 (Patient 3 und Patient 4,.....) auch hier modellhaft gedacht nach gleich kurzer OP (30 Min) gleichzeitig im Aufwachraum an und verlassen diesen ebenfalls gleichzeitig.

Bei verlängerter Aufwachraum-Zeit können nun nur noch 14 Patienten in acht Stunden betreut werden.

5.5.2.3 Szenario 3

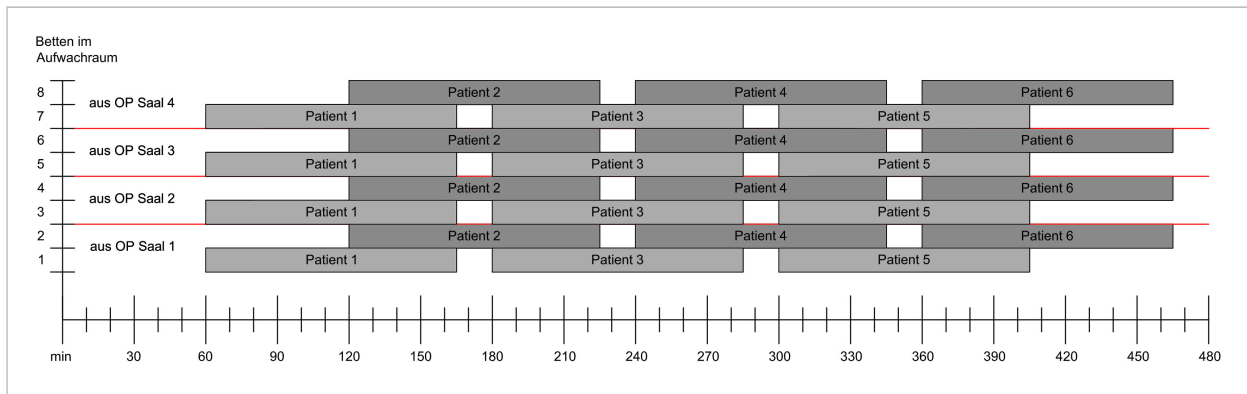


Abb.36 (60 Min OP-Zeit; 105 Min Aufwachraum-Zeit)

Nimmt man nun im Szenario 3 mit 60 Min eine längere OP-Dauer an, so lassen sich nach Einsatz von Prilocain & Chloroprocain insgesamt 24 Patienten in 8 Stunden narkotisieren, operieren und postoperativ betreuen.

5.5.2.4 Szenario 4

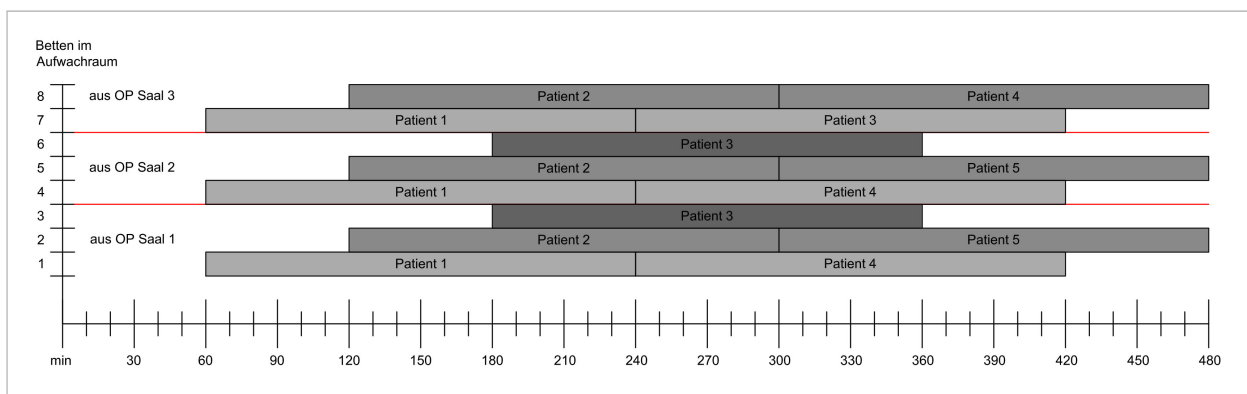


Abb.37 (60 Min OP-Zeit; 180 Min Aufwachraum-Zeit)

Verlängert man im Szenario 4 die Aufwachraum-Zeit durch den Einsatz von Bupivacain auf 180 Min so können bei einer angenommenen OP-Zeit von 60 Min nur noch 14 Patienten an einem Arbeitstag betreut werden.

Die oben aufgezeigten Sensitivitätsanalysen beschreiben den aktuellen Ist-Zustand hinsichtlich Personal- und Medikamentenkosten.

In einer weiteren Überlegung soll nun betrachtet werden, welche Veränderungen sich ergeben, wenn einzelne Variablen der Sensitivitätsanalyse verändert werden. Dazu wird angenommen, dass sich der Marktpreis von Prilocain beispielsweise durch Auslaufen von Wirkstoffpatenten oder durch kaufmännisches Geschick ändert.

Hierzu wird postuliert, dass Bupivacain und Prilocain – im bestmöglichen realistischen Fall – gleich teuer sind.

Lässt man die Aufwachraum bedingten Kosten außer Acht, so gleichen sich die reinen Anästhesiekosten immer mehr an ($\Delta 0,98 \text{ €}$):

Kosten für PRI vs. BUP (ohne Arbeitskosten im Aufwachraum)	PRI	BUP
allgemeine Kosten	25,00 €	25,00 €
Kosten für Spinalanästhetikum	2,53 €	2,53 €
Kosten zur Therapie von UAW (potentielle Kosten)	1,99 €	1,01 €
gesamt	29,52 €	28,54 €

Inkrementelle Gesamtkosten für PRI vs. BUP pro Patient (→ Preisvorteil PRI)	
Inkrementelle Gesamtkosten für den Aufwachraum	-15,63 €
Inkrementelle Gesamtkosten für den nach-Hause-Entlass-Raum	0,00 €
Inkrementelle Gesamtkosten für die allgemeinen Kosten	0,00 €
Inkrementelle Gesamtkosten für das Spinalanästhetikum	0,00 €
Inkrementelle Gesamtkosten für unerwünschte Ereignisse	0,98 €
Gesamtpreisvorteil von PRI über BUP	-14,64 €

Tab.19

Bezieht man die Aufwachraum-bedingten Kosten mit in die Berechnung ein, so ist der insgesamt zu erzielende wirtschaftliche Vorteil von Prilocain gegenüber Bupivacain gemäß Sensitivitätsanalyse 14,64 € (vs. 12,31 €; s.o.).

Betrachtet man nun den Graphen der hieraus resultierenden Sensitivitätsanalyse für die oben angenommenen Kosten, so zeigt sich beim Prilocain ein auf der x-Achse leicht nach rechts verschobener Graph.

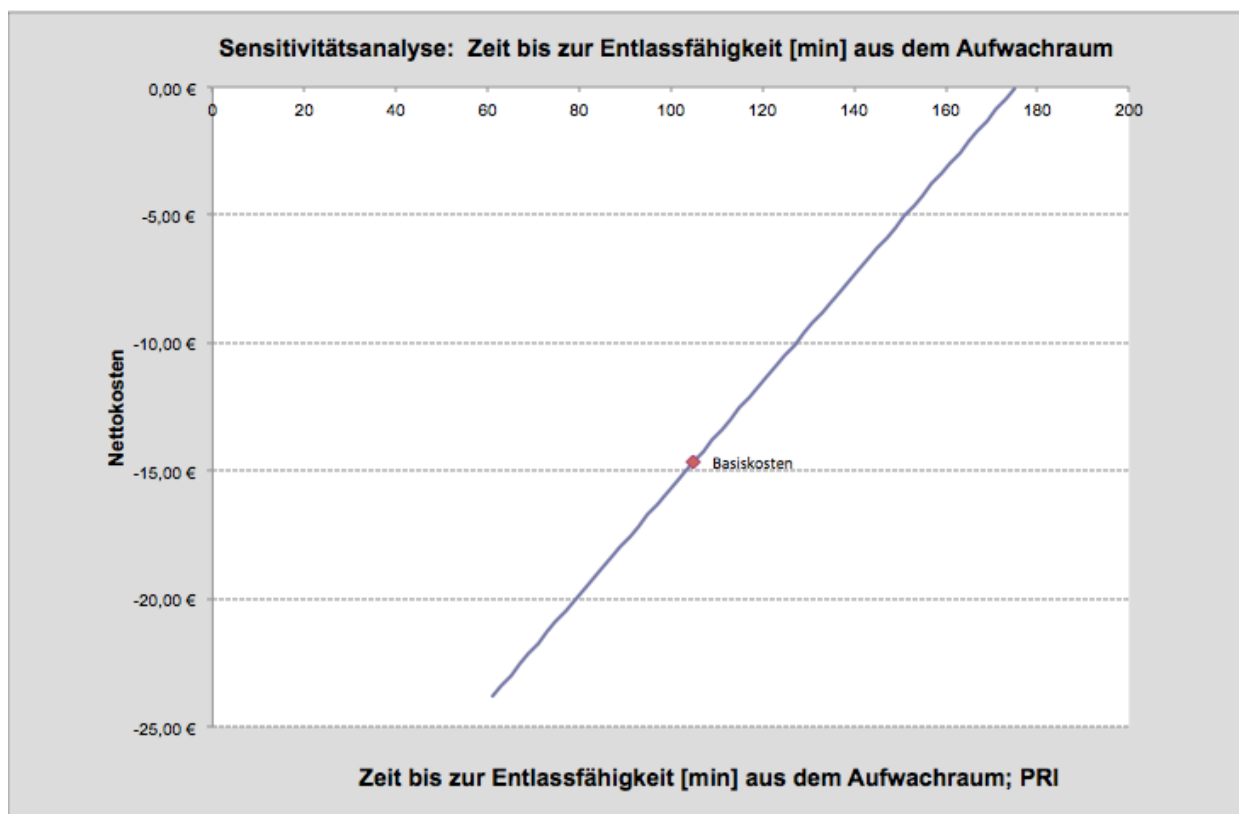


Abb.38

Dies bedeutet, dass Patienten nach Spinalanästhesie mit Prilocain (bei diesen Grundkosten) sogar 175 Minuten (statt ehemals 164 Minuten) im Aufwachraum verweilen könnten ohne dass durch den Einsatz des vermeintlich teureren Medikamentes ein wirtschaftlicher Nachteil entsteht.

Führt man diese Berechnung für ein gegenüber Bupivacain als gleich teuer angenommenes Chlorprocain durch stellen sich die Kosten wie folgt dar:

Kosten für AMP vs. BUP (ohne Arbeitskosten im Aufwachraum)	AMP	BUP
allgemeine Kosten	25,00 €	25,00 €
Kosten für Spinalanästhetikum	2,53 €	2,53 €
Kosten zur Therapie von UAW (potentielle Kosten)	0,34 €	1,01 €
gesamt	27,87 €	28,54 €

Inkrementelle Gesamtkosten für AMP vs. BUP pro Patient (→ Preisvorteil AMP)	
Inkrementelle Gesamtkosten für den Aufwachraum	-9,17 €
Inkrementelle Gesamtkosten für den nach-Hause-Entlass-Raum	0,00 €
Inkrementelle Gesamtkosten für die allgemeinen Kosten	0,00 €
Inkrementelle Gesamtkosten für das Spinalanästhetikum	0,00 €
Inkrementelle Gesamtkosten für unerwünschte Ereignisse	-0,67 €
Gesamtpreisvorteil von AMP über BUP	-9,84 €

Tab.20

Der ehemals schon bestehende Preisvorteil bei den inkrementellen Gesamtkosten hat sich von 2,37 € auf 9,84 € erhöht.

Gleichzeitig sind die unabhängig von den Personalkosten zu betrachtenden Kosten ebenfalls soweit gefallen, dass die Verwendung Chloroprocain unter Einbeziehung der reinen Medikamentenkosten und der Kosten die durch Behandlung potenzieller UAWs entstehen günstiger als die Verwendung von Bupivacain wäre.

Die nun durchgeführte Sensitivitätsanalyse zeigt einen im Vergleich zum ursprünglichen Graphen (Chloroprocain vs. Bupivacain) – wie erwartet – nach rechts verschobenen Graphen:

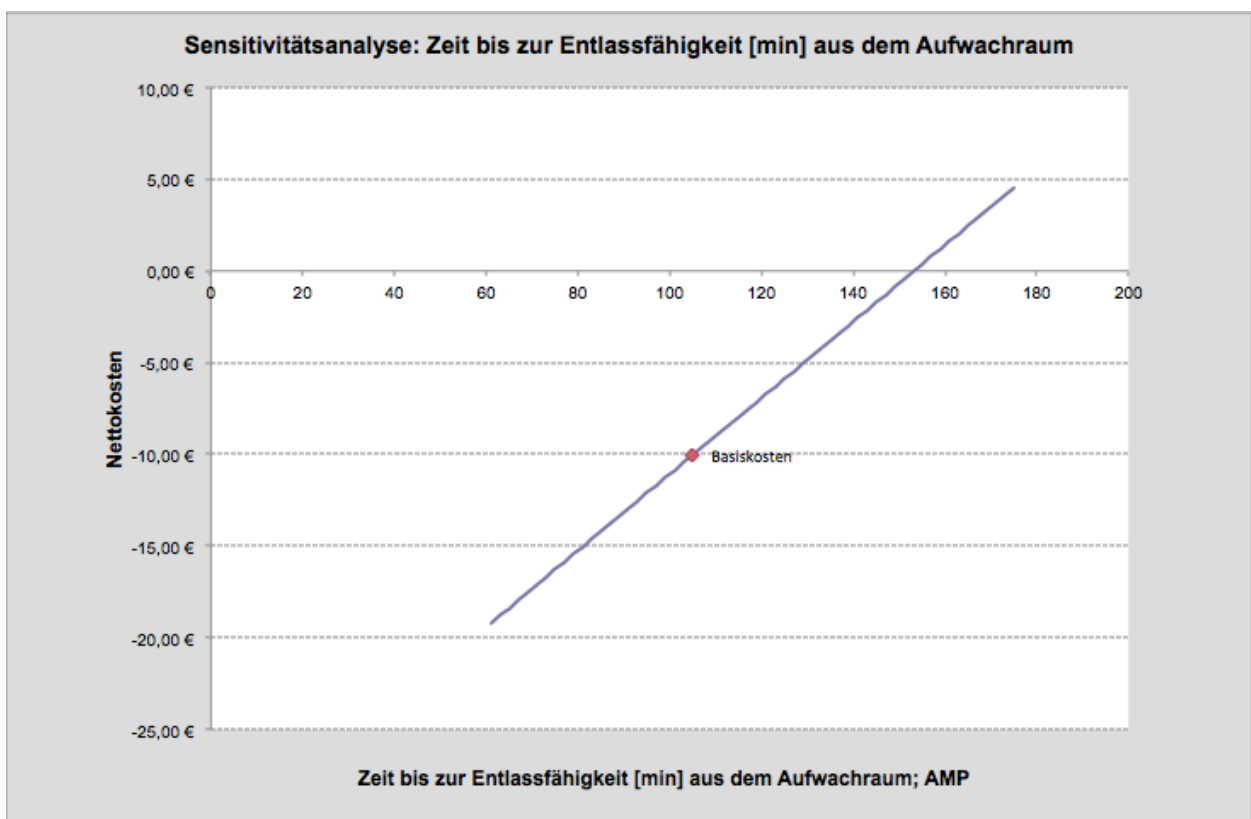


Abb.39

Am linearen Anstieg kann man gut ablesen, dass Patienten nun statt 117 Minuten 153 Minuten im Aufwachraum verbleiben könnten ohne dass Chloroprocain im Vergleich zum Einsatz von Bupivacain teurer würde.

Insgesamt muss man feststellen, dass sowohl mit Prilocain als auch mit Chloroprocain zwei potente, nebenwirkungsarme – gleichwohl in den Anschaffungskosten teurere – Medikamente auf dem deutschen Markt vorhanden sind, deren Gebrauch sich unter den oben dargestellten Aspekten hinsichtlich Kosten-Nutzen-Effizienz auch – oder gerade vor allem – im ambulanten Sektor rentiert.

Die unbestritten aktuell initial teureren Anschaffungskosten treten in einer betriebswirtschaftlichen Betrachtung beider Medikamente aufgrund deren spezieller Eigenschaften gemessen an den entstehenden Gesamtkosten in den Hintergrund.

Durch eine im Vergleich zum althergebrachten Bupivacain kürzere Wirkdauer sind Patienten früher aus dem Aufwachraum entlassbar, wodurch entweder der am Tag stattfindende Patientendurchlauf (=Fallzahl) erhöht werden kann.

Alternativ könnte man auch Pflegekräfte einsparen, da für die gleiche Anzahl an Patienten (wie sie mit Bupivacain an einem Tag möglich wären) weniger Aufwachraum-Zeit benötigt wird, sodass der Aufwachraum nicht mehr acht Stunden sondern kürzer besetzt sein müsste. Damit einhergehen könnte beispielsweise eine entsprechende Stellenreduktion auf pflegerischer Seite. Alternativ könnten die auf diese Weise freigestellten Pflegekräfte andere Aufgaben im OP-Ablauf übernehmen.

Hinsichtlich der Aufwachraum-Zeit, bzw. der Entlasskriterien nach Spinalanästhesie mit Prilocain und Chloroprocain lässt sich anhand der Studienlage momentan festhalten:

Im Gegensatz zu Bupivacain scheint keine ausgedehnte Aufwachraum-Zeit mit Überwachung bis zur erfolgten Miktion erforderlich, da die Rate an Harnverhalten – studienabhängig – äußerst gering ist.

Sinnvoll ist jedoch die von einigen Autoren angesprochene Etablierung eines Screening-Verfahrens für besonders hinsichtlich Harnverhalten gefährdete Patienten und Erstellen eines festen Ablaufschemas für eben diese Patienten.

Letztlich werden auch weitere Studien mit entsprechend hohen Patientenzahlen notwendig sein, um oben Genanntes untermauern zu können.

Bestenfalls werden diese Studien alle in einem Zentrum erhoben unter Festsetzung gleicher Behandlungspfade und Schemata, sodass die resultierenden Aufwachraum-Zeiten bestmöglich vergleichbar sind.

Teile dieser Promotion wurden veröffentlicht in „Der Anästhesist“ („Einsatz von 2%igem hyperbarem Prilocain zur Spinalanästhesie“ (Vagts, Bley, & Mutz, 2013)

- Altmann, L. K. (1998). *Who goes first?: The story of self-experimentation in medicine*. University of California Press.
- Bahadir, M., Parlar, H., & Spittler, M. (2000). *Springer Umweltlexikon*. Springer Verlag.
- Bender, P., & Neuhaus, H. (2011). [Toxic methemoglobinemia]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (1946), 136(15), 762–4.
- Breebaart, M. B., Teune, A., Sermeus, L. A., & Vercauteren, M. P. (2014). Intrathecal chloroprocaine vs. lidocaine in day-case surgery: Recovery, discharge and effect of pre-hydration on micturition. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 58(2), 206–213.
- Camponovo, C., Wulf, H., Ghisi, D., Fanelli, A., Riva, T., Cristina, D., ... Fanelli, G. (2014). Intrathecal 1% 2-chloroprocaine vs. 0.5% bupivacaine in ambulatory surgery: A prospective, observer-blinded, randomised, controlled trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 58(5), 560–566.
- Casati, A., Danelli, G., Berti, M., Fioro, A., Fanelli, A., Benassi, C., ... Fanelli, G. (2006). Intrathecal 2-chloroprocaine for lower limb outpatient surgery: A prospective, randomized, double-blind, clinical evaluation. *Anesthesia and Analgesia*, 103(1), 234–238.
- Casati, A., Fanelli, G., Aldegheri, G., Colnaghi, E., Casaletti, E., Cedrati, V., & Torri, G. (1999). Frequency of hypotension during conventional or asymmetric hyperbaric spinal block. *Reg Anesth Pain Med*, 24(3), 214–9.
- Covino, B. G., Scott, D. B., & Lambert, D. H. (1995). *Spinalanästhesie*. Fischer Verlag.
- Deppe, M. (2009). *Pulsoximetrisches Monitoring von Methämoglobin bei Regionalanästhesien mit Prilocain*.
- Fachinformation; Fa. Sintetica. (2015). Ampres 10 mg/ml Inj.Lösung.
- Förster, J. G., Rosenberg, P. H., Harilainen, A., Sandelin, J., & Pitkänen, M. T. (2013). Chloroprocaine 40 mg produces shorter spinal block than articaine 40 mg in day-case knee arthroscopy patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 57(7), 911–919.
- Ghisi, D., & Bonarelli, S. (2015). Ambulatory surgery with chloroprocaine spinal anesthesia. *Ambulatory Anesthesia*, 2, 111–120.

- Goldblum, E., & Atchabahian, A. (2013). The use of 2-chloroprocaine for spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*.
- Gonter, A. F., & Kopacz, D. J. (2005). Spinal 2-chloroprocaine: A comparison with procaine in volunteers. *Anesthesia and Analgesia*, 100(2), 573–579.
- Hampl, K. F., Heinzmann-Wiedmer, S., Luginbuehl, I., Harms, C., Seeberger, M., Schneider, M. C., & Drasner, K. (1998). Transient neurologic symptoms after spinal anesthesia: a lower incidence with prilocaine and bupivacaine than with lidocaine. *Anesthesiology*.
- Heber, G. et al. (1995). Methemoglobinemia in the newborn infant - caused by prilocaine? A case report. *Zentralbl. Gynäkol*, 117(2), 105–7.
- Jankovic, D. (2007). *Regionalblockaden und Infiltrationstherapie: Lehrbuch und Atlas*.
- Kaplan, M., Herschel, M., Hammerman, C., Hoyer, J. D., & Stevenson, D. K. (2004). Hyperbilirubinemia among African American, glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient neonates. *Pediatrics*, 114(2), e213–e219.
- Kerwat, K., Schulz-Stübner, S., Steinfeldt, T., Kessler, P., Volk, T., Gastmeier, P., ... Wulf, H. (2014). *S1 Leitlinie Hygieneempfehlungen in der Regionalanästhesie*.
- Kerwat, K., & Wulf, H. (2013). Deklaration von Helsinki zur Patientensicherheit in der Anästhesiologie - Teil 10: Infektionskontrolle/Hygiene. *Anesthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*, 48(11–12), 703–705.
- Koch, R. J. L. T. (2007). The controllability of local anaesthetic spread during spinal anaesthesia - still a challenge? *Anästhesie Und Intensivmedizin*, 48, 404–408.
- Kochs, E., & Spies, C. (2008). *Anästhesiologie*. Georg Thieme Verlag.
- König, W., & Ruzicic, D. (1997). Absence of transient radicular irritation after 5000 spinal anaesthetics with prilocaine. *Anaesthesia*, 52(2), 182–183.
- Kopacz, D. J. (2005). Spinal 2-chloroprocaine: Minimum effective dose. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 30(1), 36–42.
- Kouri, M. E., & Kopacz, D. J. (2004). Spinal 2 -Cloroprocaine: A Comparison with Lidocaine in Volunteers. *Anesth Analg*, 98, 75–80.

- Lacasse, M. A., Roy, J. D., Forget, J., Vandenbroucke, F., Seal, R. F., Beaulieu, D., ... Massicotte, L. (2011). Comparison of bupivacaine and 2-chloroprocaine for spinal anesthesia for outpatient surgery: A double-blind randomized trial. *Canadian Journal of Anesthesia*, 58(4), 384–391.
- Lamonerie, L., Marret, E., Deleuze, A., Lember, N., Dupont, M., & Bonnet, F. (2004). Prevalence of postoperative bladder distension and urinary retention detected by ultrasound measurement. *British Journal of Anaesthesia*, 92(4), 544–546.
- Larsen, R. (2007). *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. Springer Verlag.
- Linke, C. L. (1980). Anesthesia for renal transplantation. *Bull NY Acad Med*, 56(5), 458–66.
- Linke, C. L., & Merin, R. G. (1976). A regional anesthetic approach for renal transplantation. *Anesthesia and Analgesia*, 55(1), 69–73.
- Liu, S. S., Strodtbeck, W. M., Richman, J. M., & Wu, C. L. (2005). A Comparison of Regional Versus General Anesthesia for Ambulatory Anesthesia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesia & Analgesia*.
- Louis, R. (1985). *Die Chirurgie der Wirbelsäule; chirurgische Anatomie und operative Zugangswege*. Springer Verlag.
- McKenzie, P. J., Wishart, H. Y., Dewar, K. M., Gray, I., & Smith, G. (1980). Comparison of the effects of spinal anaesthesia and general anaesthesia on postoperative oxygenation and perioperative mortality. *British Journal of Anaesthesia*, 52(1), 49–54.
- McKenzie, P. J., Wishart, H. Y., Gray, I., & Smith, G. (1985). Effects of anaesthetic technique on deep vein thrombosis. A comparison of subarachnoid and general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 57, 853–857.
- Merin, R. G. (1981). Local and regional anesthetic techniques for the patient with ischemic heart disease. *Cleve Clin Q*, 48(1), 72–4.
- Mulroy, M. F., Salinas, F. V., Larkin, K. L., & Polissar, N. L. (2002). Ambulatory surgery patients may be discharged before voiding after short-acting spinal and epidural anesthesia. *Anesthesiology*.
- Müssig, C. (2005). *Dosis- und Lageabhängigkeit unilateraler Spinalanästhesien*. Westfälische Wilhelms-Universität.

- Pavlin, J., & Pavlin, E. (1999). Management of bladder function after outpatient surgery. *Anesthesiology*, 91, 42–50.
- Polonius, M.-J., Landauer, B., & Radke, J. Vereinbarung zur Qualitätssicherung ambulante Anästhesie, 47Anästhesie und Intensivmedizin 50–51 (2006).
- Rasmussen, B. S. et al. (1989). Postspinal headache in young and elderly patients. Two randomised double-blind studies that compare 20- and 25-gauge needles. *Anaesthesia*, 44(7), 571–3.
- Rätsch, G., Niebergall, H., Hauenstein, L., & Reber, A. (2007). Spinalanästhesie in der tageschirurgie. Optimierung der abläufe. *Anaesthesist*, 56(4), 322–327.
- Rosseland, L. A., Stubhaug, A., & Breivik, H. (2002). Detecting postoperative urinary retention with an ultrasound scanner. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 46(3), 279–82.
- Schulte-Sasse, U., & Bruns, W. (2007). Sedierung ohne zweiten Arzt - Lebensgefahr für die Patienten -. *Strafrecht*, 5.
- Sell, A., Tein, T., & Pitkänen, M. (2008). Spinal 2-chloroprocaine: Effective dose for ambulatory surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 52(5), 695–699.
- Smith, K. N., Kopacz, D. J., & McDonald, S. B. (2004). Spinal 2-chloroprocaine: a dose-ranging study and the effect of added epinephrine. *Anesthesia and Analgesia*, 98(1), 81–88, table of contents.
- Speckmann, E.-J., Henscheler, J., & Köhling, R. (2013). *Physiologie*. Urban & Fischer Verlag, München.
- Striebel, H. W. (2010). *Die Anästhesie, Band I*. Stuttgart: Schattauer Verlag.
- Tran, A., & Koo, J. (2014). Risk of systemic toxicity with topical lidocaine/prilocaine: a review. *Journal of Drugs in Dermatology*, 13(9), 1118–1122.
- Turnbull, D. K. (2003). Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *British Journal of Anaesthesia*, 91(5), 718–729.
- Vaghadia, H., Neilson, G., & Lennox, P. H. (2012). Selective spinal anesthesia for outpatient transurethral prostatectomy (TURP): Randomized controlled comparison of chloroprocaine with lidocaine. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 56(2), 217–223.
- Vagts, D. A., Bley, C. H., & Mutz, C. W. (2013). Einsatz von 2%igem hyperbarem Prilocain zur Spinalanästhesie. *Der Anaesthesist*, 62(4), 271–7.

- van den Bussche, H., & Schäfer, I. (2012). Multimorbidität in der älteren Bevölkerung – Teil 1: Prävalenz in der vertragsärztlichen Versorgung. *Zeitschrift Für Allgemeinmedizin*, 88(9), 365–371.
- Vandam, L. D., & Dripps, R. D. (1956). Long-term follow-up of patients who received spinal anesthetics; syndrom of decreased intracranial pressure (headache and ocular and auditory difficulties). *J. Am Med Assoc*, 161(7), 586–91.
- Vasters, F. G., Eberhart, L. H., Koch, T., Kranke, P., Wulf, H., & Morin, A. M. (2006). Risk factors for prilocaine-induced methaemoglobinaemia following peripheral regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*, 23(9), 760–765.
- Vath, J. S., & Kopacz, D. J. (2004a). Spinal 2-chloroprocaine: the effect of added dextrose. *Anesthesia & Analgesia*, 98(1), 95–101.
- Vath, J. S., & Kopacz, D. J. (2004b). Spinal 2-Chloroprocaine: The Effect of Added Fentanyl. *Anesthesia & Analgesia*, (8), 89–94.
- Warner, D. S., Warner, M. A., Baldini, G., Bagry, H., Aprikian, A., & Carli, F. (2009). Postoperative Urinary Retention Anesthetic and Perioperative Considerations. *Anesthesiology*, 110, 1139–57.
- Yoos, J. R., & Kopacz, D. J. (2005). Spinal 2-chloroprocaine for surgery: An initial 10-month experience. *Anesthesia and Analgesia*, 100(2), 553–558.